



HAL
open science

Le contrôle qualité dans les industries pharmaceutiques et dans les pharmacies à usage intérieur : comparaison des textes réglementaires en vigueur et à paraître

Clarisse Faure

► **To cite this version:**

Clarisse Faure. Le contrôle qualité dans les industries pharmaceutiques et dans les pharmacies à usage intérieur : comparaison des textes réglementaires en vigueur et à paraître. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03957671

HAL Id: dumas-03957671

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03957671v1>

Submitted on 26 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 29 juin 2022
par
Clarisse FAURE

LE CONTRÔLE QUALITE DANS LES INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES ET DANS LES PHARMACIES A USAGE INTERIEUR : COMPARAISON DES TEXTES REGLEMENTAIRES EN VIGUEUR ET A PARAITRE

Directeur de thèse : **M Philip CHENNELL**

Maître de conférences, UFR de Pharmacie
Clermont-Ferrand

JURY

Président :

M Ghislain GARRAIT

Maître de conférences, UFR Pharmacie,
Clermont-Ferrand

Membres :

Mme Mirelle JOUANNET-ROMASZKO

Pharmacien, CHU de Clermont-Ferrand

Mme Lorenna ROUET-GIFFARD

Responsable de secteur contrôle des articles, Aspen
Notre Dame de Bondeville

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 29 juin 2022
par
Clarisse FAURE

LE CONTRÔLE QUALITE DANS LES INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES ET DANS LES PHARMACIES A USAGE INTERIEUR : COMPARAISON DES TEXTES REGLEMENTAIRES EN VIGUEUR ET A PARAITRE

Directeur de thèse : **M Philip CHENNELL** Maître de conférences, UFR de Pharmacie
Clermont-Ferrand

Jury

Président :
M Ghislain GARRAIT Maître de conférences, UFR Pharmacie,
Clermont-Ferrand

Membres :

Mme Mirelle JOUANNET-ROMASZKO Pharmacien, CHU de Clermont-Ferrand

Mme Lorenna ROUET-GIFFARD Responsable de secteur contrôle des articles, Aspen
Notre Dame de Bondeville

Remerciement

Aux membres du jury

Au président du jury : Monsieur Ghislain Garrait, maître de conférences

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et de juger mon travail. Je garde un bon souvenir de vos cours et des séances de TP dans votre laboratoire. Trouvez ici l'expression de ma gratitude.

A mon directeur de thèse : Monsieur le docteur Philip Chennell, pharmacien hospitalier

Je vous remercie pour la qualité de votre accompagnement pendant cette année et demie. Je suis reconnaissante de l'intérêt que vous avez porté à ce travail et de l'exigence dont vous avez fait preuve à mon égard. Je mesure pleinement la chance que j'ai eu de vous avoir comme directeur de thèse.

A Madame Mireille Jouannet-Romaszko, pharmacien hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury. Merci de l'intérêt que vous portez à mon travail, qui je l'espère, répondra à vos attentes.

A Madame Lorena Rouet-Giffard, Responsable de secteur contrôle des articles, Aspen Notre Dame de Bondeville

Je te remercie d'avoir accepté sans hésiter de faire partie de mon jury de thèse, cela me touche profondément. Merci d'avoir fait ce bout de chemin professionnel avec moi, ces années à Aspen auraient été beaucoup moins agréables sans toi. Tu m'as appris et transmis de belles choses, trouve ici l'expression de mon affection et de ma reconnaissance.

A ma famille

A mes parents : merci de m'avoir soutenu moralement pendant ces 7 années et même un peu avant ! Je mesure chaque jour la chance d'avoir grandi dans une famille aimante et fonctionnelle. Merci d'avoir supporté mes sautes d'humeur en période de partiel, d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragé. Je vous aime.

A mon petit frère : merci pour ton humour et la manière dont tu dédramatises chaque situation. Ma vie serait bien moins rigolote sans toi !

A mon amoureux : je te remercie de m'avoir regardé travailler de longues heures que ce soit en révision ou pour ma thèse, sans jamais avoir bronché et en ayant l'air juste heureux d'être avec moi. Merci pour la confiance que tu m'accordes et ton soutien permanent. Merci pour tes mots doux et tes petites attentions. Je suis certaines que les prochaines années seront douces à tes cotés (et surtout pleines de pâtisseries 😊) Je t'aime.

A Fred et Sandrine : je vous remercie pour avoir largement participé à la formation de ma culture cinématographique et musicale, en particulier pour m'avoir fait découvrir Queen. Merci pour les bons moments passés chez vous et pour avoir été là dans les moments difficiles. Merci d'être mes deuxièmes parents.

A ma marraine : Merci d'être la meilleure marraine de toute la terre (en toute objectivité évidemment !).

A mes amis de la faculté de pharmacie

A David et Luna : pour simplement être vous, merci d'avoir rendu les TP moins longs et plus drôles en particulier ceux de pharmacognosie.

A Julie : pour m'avoir fait rentrer dans l'univers des cruciverbistes et d'avoir enrichi mon vocabulaire !

A Juliette (la plus belle) : pour simplement avoir partager l'ensemble de mes études avec moi, et avoir été là quand j'en ai eu besoin. Tu restes la meilleur PR que je n'ai jamais eu.

A mes amis de l'IMT Mines Albi

A Edouard : merci pour tes précieux conseils et l'intérêt que tu as porté à ma thèse. Merci de m'appeler quand tu as des questions sur le contrôle qualité, et juste pour prendre de mes nouvelles. Je sais que je peux compter sur toi quand j'en ai besoin, merci pour ta présence. Tu as toute mon admiration car tu es très probablement le meilleur d'entre nous.

Eva L, Eva M et Perrine : merci pour m'avoir secouée et sortie des cours, pour faire un tant soit peu la fête ! merci pour les petits mots gentils vous avez eu et que vous avez encore pour moi. Vous êtes formidables !

Baptiste et Antoine (si j'en mets un avant l'autre, ça va faire des histoires) : Merci Baptiste pour m'avoir rappelé qu'un examen se valide à 10 et qu'il ne sert à rien de s'épuiser pour rien. Tu n'es pas le premier à me l'avoir dit, mais c'est toi qui me l'as fait comprendre. Antoine, merci pour les bons moments passé en simulation de procédés (les pompes, les heaters, bob le bricoleur tout ça tout ça), j'admire tes valeurs et ta droiture.

A mes professeurs

A Maria Gonzalez-Martinez : merci pour d'avoir été ma tutrice école pendant deux ans, merci pour tes cours et ta disponibilité. Merci d'avoir cru en moi pendant mon cursus à l'école.

A madame L : ma professeure de physique chimie en classe de 4^{ème} : Merci pour votre implication, merci de m'avoir fait aimer la physique-chimie et de m'avoir fait comprendre que j'étais douée dans le domaine. Je pense que si j'en suis là ici, c'est aussi grâce à vous. Je souhaite à tous les collégiens d'avoir une prof comme vous !

A madame B : ma professeure de philosophie. Je pense encore souvent à vos enseignements aujourd'hui, j'ai eu beaucoup de chance de vous avoir en cours.

A monsieur J : mon professeur de SVT en classe de 2^{nde} , merci pour vos enseignements, vos cours ont été de bons moments.

A mon amie et coloc Célia : je te mets dans cette catégorie car je suis convaincue que tu feras partie des professeurs des écoles qui inspireront et encourageront leurs élèves. J'en profite pour te remercier pour nos échanges de réels sur Instagram qui tombent toujours pile poil au bon moment. Merci pour l'été 2020 et nos discussions, tu es fabuleuse !

A mes collègues de travail

A Elsa : pour avoir été ma maitre d'apprentissage pendant 2 ans, je suis convaincue que les graines que tu as plantées dans ma tête germeront un jour. Merci pour tout .

A Kévin, Mathilde, Juliette, Bastien et Luc : merci pour les fous rires dans l'openspace et à la pause-café, ma vie professionnelle serait bien trop triste sans vous.

A Sandrine : pour ta disponibilité et la mines d'information que tu es, j'espère être aussi douée que toi plus tard.

A Estelle, Valérie, Béatrice, Sophie et les techniciens du laboratoire de contrôle qualité d'Aspen Notre Dame de Bondeville avec qui j'ai le plaisir de travailler : pour m'avoir accueillie et intégrée au sein d'Aspen, merci d'avoir pris le temps de répondre à mes questions Et surtout : merci pour votre bonne humeur et votre sourire !

A Lydie et Sébastien :merci pour votre disponibilité et vos remarques pertinentes, j'ai beaucoup appris et progressé à vos côtés.

Aux autres personnes qui m'ont marquées: Anthony, Juliette F, Juliette L, le docteur Sandrine Bagel (sans mon externat chez vous je n'aurai peut-être jamais fait de note de synthèse et eu l'idée de cette thèse) ainsi que Matthieu R.

Enfin de manière plus insolite :

Merci à picard surgelé et Ferrero (kinder maxi), à qui j'ai délégué mon alimentation pour écrire cette thèse en toute sérénité et qui m'ont permis d'éponger mon stress.

Merci à la SNCF et plus particulièrement à la ligne Rouen-Paris et Paris Clermont pour m'avoir offert (enfin j'ai quand même payé les billets) de larges créneaux pour travailler cette thèse !

"I've paid my dues
Time after time
I've done my sentence
But committed no crime
And bad mistakes
I've made a few
I've had my share of sand
Kicked in my face
But I've come through
And we mean to go on and on and on and on
We are the champions, my friends
And we'll keep on fighting till the end"

Queen, We are the champions, News of the world , 1977

Table des matières

Remerciement.....	2
Table des figures et des Tableaux	9
Glossaire	10
Listes des abréviations	12
1.Introduction et objectif	13
2.Matériels et méthodes	16
2.1. Matériels.....	16
2.2. Méthodes	17
3.Résultats et discussion	19
3.1. Définitions et domaine d’application du contrôle qualité dans les différents textes.....	19
3.2. Documentation, personnel et matériel.....	24
3.3. Réception, prélèvement, échantillonnage et contrôles à réception des matières premières et d’articles de conditionnements.....	34
3.4. Contrôle de l’environnement de production et des utilités.....	44
3.5. Contrôle des produits en cours de production, des produits finis et étude de stabilités.....	48
3.6. Méthode d’analyses, réactifs et substance de références.....	60
3.7. Transfert analytique et sous-traitance des analyses.....	66
3.8. Dispositions particulières relatives aux médicaments et préparations stériles.....	73
3.8.1 Surveillance environnementale.....	73
3.8.2 Autres contrôles sur les préparations stériles.....	79
4. Discussion générale et propositions d’amélioration	84
5. Conclusion, limites et perspectives	95
6. Bibliographie.....	97
7. Annexes	99
7.1. Articles cités au chapitre 3.1.1.	99
7.2. Articles cités au chapitre 3.1.2.	106
7.3. Articles cités au chapitre 3.2.1.	113
7.4. Articles cités au chapitre 3.2.2.	126
7.5. Articles cités au chapitre 3.2.3.	132
7.6. Articles cités au chapitre 3.3.1.	138
7.7. Articles cités au chapitre 3.3.2.	148
7.8. Articles cités au chapitre 3.3.3.	150
7.9. Articles cités au chapitre 3.4.	156
7.10. Articles cités au chapitre 3.5.1	162
7.11. Articles cités au chapitre 3.5.2.	170

7.12. Articles cités au chapitre 3.6.1.	182
7.13 Articles cités au chapitre 3.6.2.	186
7.14 Articles cités au chapitre 3.7.1	189
7.15 Articles cités au chapitre 3.7.2	191
7.16. Articles cités au chapitre 3.8.1	199
7.17. Articles cités au chapitre 3.8.2	211

Table des figures et des Tableaux

Figures

Figure 1 : Intervention du contrôle qualité dans un processus de production ou préparation.....	15
Figure 2 : Monographies relatives aux articles de conditionnement disponibles dans la pharmacopée européenne 10.8	39
Figure 3 : Exemple d'une carte de contrôle (dureté d'un comprimé).....	87

Tableaux

Tableau I : Valeur de k en fonction du taux de service	89
Tableau II Exemple de demande mensuelle pour une préparation fictive	90

Glossaire

Apyrogène : qui ne provoque pas de fièvre.

Audit : processus d'inspection, réalisé par des personnes qualifiées, indépendant et fondé sur des preuves permettant d'évaluer de manière objective la conformité d'une entreprise ou d'un processus à des critères d'audit.

Délégation de contrôle : pour les contrôles qui ne sont pas effectués à réception sur certaines matières premières et articles de conditionnement, on parle de délégation de contrôle. Une telle mesure doit s'appuyer sur un rapport d'audit qui s'assure que les contrôles qualités avant envoi chez le client sont suffisamment robuste pour mettre en place une telle délégation.

Délégation de prélèvement : quand l'échantillonnage est réalisé par le fournisseur avant envoi du lot au client, on parle de délégation de prélèvement. L'échantillon ainsi obtenu est appelé échantillon fournisseur ou *customer sample*.

Echantillon de référence : échantillon d'un lot de matière première, d'article de conditionnement ou de produit semi-fini, conservé pour être analysé si cela s'avérait nécessaire après libération du lot.

Echantillon modèle : échantillon de produit fini dans son conditionnement final, conservé pour être analysé si cela s'avérait nécessaire après libération du lot.

Echantillonnage : sélection d'une partie d'un lot, en vue de l'analyser par la suite.

Endotoxines : toxines situées sur la membrane externe de certaines bactéries.

Forme galénique : forme pharmaceutique sous laquelle se présente un médicament ou une préparation (comprimé, gélule, sirop, collyre...).

Monographie : texte issu d'une pharmacopée. Elle définit les exigences qualités que doivent satisfaire les méthodes d'analyses, les formes pharmaceutiques ou les substances utilisées lors de la mise en œuvre des préparations ou des médicaments.

Pharmacopée : recueil de monographies. Il existe plusieurs pharmacopées : l'europpéenne, la japonaise, la chinoise...

Plan d'échantillonnage : outil de contrôle statistique qui permet de s'assurer que les échantillons prélevés sont représentatifs du lot dont ils sont issus.

Propriétés organoleptiques : propriétés qui font appel au sens : goût, aspect, odeur, couleur...

Qualification : test ou ensemble de tests ayant pour objectif de démontrer par une preuve scientifique qu'un équipement satisfait les exigences attendues.

Spécifications : critère que doit satisfaire un échantillon. Par exemple, pH compris entre 5 et 6.

Utilités : dans l'industrie, le terme « utilités » renvoie aux fluides distribués vers les lignes de production (azote, air comprimé, eau, vapeur...)

Validation : test ou ensemble de tests ayant pour objectif de démontrer par une preuve scientifique qu'un procédé satisfait les exigences attendues.

Listes des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP : Bonne Pratiques de Préparation

BPP-CP : Bonne Pratiques de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

CSP : Code de la Santé Publique

ICH : *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*/ Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain

MPUP : Matière Première à Usage Pharmaceutique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

QI : Qualification d'installation

QO : Qualification opérationnelle

QP : Qualification de Performance

1.Introduction et objectif

En France, 13 438 médicaments possèdent une autorisation de mises sur le marché (AMM) et sont commercialisés (1). De plus, en 2020, le chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique française s'élevait à 62 milliards d'euros dont 26,3 pris en charge par l'assurance maladie(2). En 2020, on comptait 426 établissements de production pharmaceutique .

On pourrait penser que ces milliers de médicaments suffisent à répondre aux besoins des patients. Pourtant, pour certains dosages et certaines formulations, la demande est trop faible pour être rentable, les recommandations médicales sont inexistantes ou il n'y a pas de consensus médical. L'industrie n'a donc pas mis ces spécialités sur le marché.

Pour pallier ce manque et assurer la continuité des soins, les pharmacies d'officines et les pharmacies à usage intérieur (PUI) des hôpitaux et cliniques privées sont autorisées, par l'article R5126-9 (3)du code de la santé publique, à mettre en œuvre des préparations magistrales ou hospitalières. Par ailleurs, une résolution adoptée par le Comité des Ministres du conseil de l'Europe(4) reconnaît que les « préparations de pharmacie ont une valeur ajoutée si, pour des raisons médicales, pharmaceutiques ou personnelles, elles sont nécessaires à un patient en particulier ou à des groupes spécifiques de population ayant des besoins particuliers. », tout en ajoutant que leur qualité ne doit pas s'écarter des médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché. C'est ainsi qu'en 2010, 2095 préparations hospitalières étaient encore déclarées à l'Afssaps . Depuis, les autorités ne communiquent plus sur ce nombre. Il semblerait toutefois que la tendance soit à la hausse.

Les PUI et les établissements pharmaceutiques doivent exercer leurs activités dans le respect du Code de la Santé Publique (CSP). Ainsi les activités de préparation des PUI sont encadrées par l'article R5126-9 (3)qui précise que les PUI doivent disposer d'une autorisation pour avoir le droit de mettre en œuvre des préparations magistrales ou hospitalières. Cette autorisation est délivrée pour 7ans (cf article R5126-33 du CSP) (5)par le directeur de l'agence régionale de santé (ARS) dont dépend la PUI. De plus, l'article L5121-1 du CSP(6) définit deux types de préparation :les préparations magistrales qui sont réalisées pour un patient déterminé sur prescription médicale ; et les préparations hospitalières qui sont préparées à l'avance en petite série, qui peuvent être dispensées à plusieurs patients. De même, les pharmacies à

usage intérieur sont tenues de mettre en œuvre ces préparations en suivant les instructions disponibles dans la pharmacopée européenne.

De la même manière, pour ouvrir un établissement pharmaceutique, une autorisation d'ouverture tel que décrit à l'article R5124-3 du CSP(7) est nécessaire. Elle est délivrée par l'Agence Nationale du Médicaments et des produits de santé (ANSM). L'article R5124-2 du CSP(8) décrit 15 catégories d'établissement pharmaceutique, dans la suite de ce travail on s'intéressera exclusivement à la première catégorie « Fabricant, l'entreprise ou l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1. »

En parallèle, pour garantir la qualité, l'efficacité des médicaments et la sécurité des patients l'ANSM met à disposition des industries et des pharmacies à usage intérieurs des textes réglementaires sous forme de guides opposables que ces structures sont tenues de suivre. Cette obligation imposée par l'article L. 5121-5 du CSP(9).

En effet, les industries pharmaceutiques doivent respecter les Bonnes Pratiques de fabrication(10) et les PUI les bonnes pratiques de préparations(11) et les bonnes pratiques de pharmacie hospitalières. Il faut noter que les PUI ne peuvent s'appuyer sur les BPP que si les lots qu'elles mettent en œuvre font 300 unités ou moins dans le cas contraire, ce sont les BPF qui s'appliquent.

Dans ces textes, le contrôle de la qualité occupe une place particulière. Cette activité consiste à vérifier que les matières premières, les articles de conditionnements, les produits en cours de production et les produits finis sont conformes aux spécifications requises.

Comme le montre la figure 1 ci-dessous, le contrôle qualité intervient à chaque étape du processus de production/ préparation.

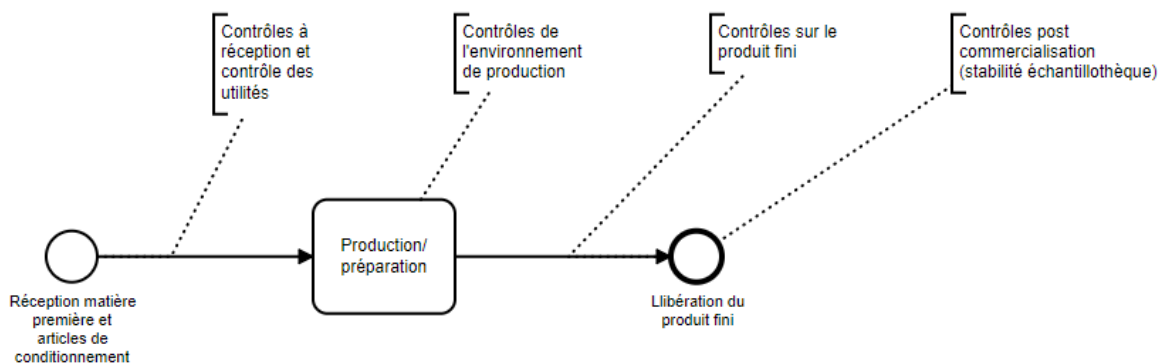


Figure 1 : Intervention du contrôle qualité dans un processus de production ou préparation

Etant donné, que les deux structures appliquent deux guides différents, on peut penser que la mise en œuvre du contrôle qualité dans les pharmacies à usage intérieur est différente de celle en place dans l'industrie pharmaceutique. De ce fait, on peut ensuite se demander si cette potentielle différence a un impact sur la qualité des préparations et donc sur le patient.

L'objectif de ce travail est donc de tenter de déterminer, dans un premier temps si le contenu de ces guides, concernant le contrôle qualité, est différent, puis d'analyser ces éventuelles différences et d'évaluer l'impact que cela peut avoir sur la mise en œuvre de cette activité dans les deux structures. Ensuite, nous réfléchissons aux conséquences que cela peut avoir sur la qualité finale du médicament ou de la préparation administrée au patient. Nous verrons également si la nouvelle version des Bonnes Pratiques de préparations (soumises à consultation publique par l'ANSM en juillet 2019)(12) tend à creuser ou à résorber ces écarts. Enfin nous réfléchissons des pistes qui permettraient peut-être de les réduire.

2. Matériels et méthodes

2.1. Matériels

Pour mener ce travail, plusieurs textes et parties de textes réglementaires ont été comparés. C'est le cas du guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF) publiée le 29 décembre 2015 et modifiée par la décision du 26 novembre 2020 (version actuellement en vigueur). Seules les parties suivantes ont été étudiées :

- Partie I « Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain »
- Ligne Directrice 1 « Fabrication des médicaments stériles »
- Ligne Directrice 8 « Échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement »
- Annexe 15 « Qualification et validation »
- Ligne Directrice. 19. « Échantillon de référence et échantillon modèle »

En effet, les PUI ne fabriquant pas de substances actives, la partie II des BPF (« Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments ») n'a pas été traitée. De plus, afin de réduire le champ d'étude de cette thèse, les parties et annexes relatives aux médicaments radiopharmaceutiques, aux médicaments de thérapie innovante, aux médicaments biologiques, aux médicaments fabriqués à base de plantes, aux gaz médicinaux et aux médicaments dérivés du sang n'ont pas été étudiées.

Concernant les textes réglementaires applicables dans les PUI, deux textes ont été étudiés. Il s'agit des Bonnes Pratiques de préparation (abrégées BPP dans la suite de ce travail), publiées par l'Afssaps (agence française pour la sécurité sanitaire des produits de santé) le 3 décembre 2007. Cette version est la version actuellement applicable, toutefois, l'Afssaps a été remplacée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) en mai 2012. L'intégralité de ce guide a été traitée à l'exception du « Chapitre 4 - Gestion des anomalies, retours, réclamations et rappels de lots », « Chapitre 7 - Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement », « Chapitre 8 - Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y

compris préparations de médicaments expérimentaux », « Chapitre 9 - Préparations de médicaments radiopharmaceutiques » et de l' « Annexe B - Liste non-exhaustive de Situations Difficiles d'Utilisation de Spécialités Pharmaceutiques déconditionnées ».

Pour le second texte, il s'agit d'une version des Bonnes pratiques de préparation soumises à consultation publique en juillet 2019 et dont la version définitive n'a pas, à l'heure de l'édition de cette thèse, été publiée. Dans la suite de ce travail, ce référentiel sera abrégé BPP-CP. L'ensemble du texte a été traité à l'exception du « CHAPITRE 8 : réclamations et rappels de préparations », du « CHAPITRE 9 : auto-inspection », de l' « ANNEXE I : aide à l'analyse pharmaceutique et réglementaire de la prescription d'une préparation pharmaceutique », de l' « ANNEXE III : catégories des préparations pharmaceutiques : exemple de démarche d'évaluation des risques », et de l' « ANNEXE IV : liste non-exhaustive de situations difficiles d'utilisation de spécialités pharmaceutiques déconditionnée ».

L'ensemble des articles étudiés sont disponible au chapitre « 7. Annexes »,page 99

2.2. Méthodes

Une lecture comparative et attentive des guides de bonnes pratiques cités ci-dessus a été réalisée. Ensuite un recensement de toutes les exigences pertinentes ayant pour objet le contrôle qualité a été effectué. Toute exigence pouvant s'appliquer de manière directe ou indirecte, en particulier les directives liées au matériel, à la documentation et à la validation, a été sélectionné et retenue pour l'étape de comparaison. Les items ont été classés par grands thèmes :

- Définitions et domaine d'application du contrôle qualité dans les différents textes
- Documentation, personnel et matériel
- Réception, prélèvement, échantillonnage et contrôles à réception des matières premières et d'articles de conditionnements
- Contrôle de l'environnement de production et des utilités
- Contrôle des produits en cours de production, des produits finis et étude de stabilités
- Méthode d'analyses, réactifs et substance de références
- Transfert analytique et sous-traitance des analyses

- Dispositions particulières relatives aux médicaments et préparations stériles

Dans la mesure où les Bonnes Pratiques de Fabrication est le guide le plus ancien et le texte le plus régulièrement mis à jour (la dernière version date de 2015, alors que la seule et unique version des BPP date de 2007), c'est lui qui a servi de base de comparaison. Une analyse des écarts a été réalisée. Les résultats ont été ensuite mis en perspective avec les bonnes pratiques de préparation soumise à consultation publique en juillet 2019. Ensuite une analyse d'impact et des préconisations pour réduire les éventuels écarts ont été formulées

3. Résultats et discussion

3.1. Définitions et domaine d'application du contrôle qualité dans les différents textes

3.1.1. Place du contrôle qualité dans le système qualité des structures

On entend par système qualité l'ensemble des règles et des opérations qui permettent d'aboutir à la fabrication d'une préparation ou d'un médicament sûr et efficace pour le patient.

Paragraphes comparés

- BPF : 1.4 et 1.8 et 6.1
- BPP : 1.1.2
- BPP-PC : 1.4 , 1.5, 1.6, 1.7, 1.8 et 1.9

Commentaires et analyse :

Dès le chapitre 1 « système qualité pharmaceutique », le contrôle qualité est mentionné à plusieurs reprises. Ainsi, l'article 1.4 des BPF énonce qu'un système qualité approprié doit contenir une description claire des opérations de contrôles. En outre, l'article 1.8 explique que la qualité d'un médicament est entre autres garantie par le contrôle de façon cohérente et selon des normes qualités adaptées de ce dernier. Il est d'ailleurs rappelé que l'ensemble des BPF s'applique à l'activité de contrôle qualité. Enfin, l'article 6.1 dispose que chaque titulaire d'une AMM doit se doter d'un département de contrôle qualité.

Les bonnes pratiques de préparation sont moins détaillées : elles indiquent uniquement qu'une préparation ne peut être entreprise que si la pharmacie dispose des moyens adéquats pour la contrôler, sans toutefois définir la limite des moyens adéquats. Néanmoins, cela prouve que le contrôle qualité occupe une place centrale dans le système qualité des PUI.

Dans les BPP-CP, la place du contrôle qualité dans un système qualité est réaffirmée puisque que 6 articles y sont dédiés dans le chapitre 1 « Management du système qualité pharmaceutique ». L'article 1.4, définissant la notion de système qualité, explique qu'il « représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les préparations sont

conformes aux spécifications attendues, et de qualité requise pour l'usage auquel elles sont destinées ». L'activité du contrôle qualité entre donc bien dans le champ de cette définition. À l'article 1.5, le contrôle qualité est de nouveau abordé. Ce paragraphe mentionne que « les procédés de préparation et de contrôle sont clairement décrits et les règles figurant dans le présent texte sont appliquées » et que « les préparations ainsi réalisées n'entrent dans le circuit de dispensation qu'une fois [...] contrôlées [...] conformément aux procédures établies ». Dans la même logique, l'article 1.6 rappelle que les BPP garantissent que les préparations sont contrôlées de façon cohérente, en se fondant sur des normes adaptées à leur usage et leurs spécifications. Enfin, l'article 1.7 réinsiste sur le fait que les BPP s'appliquent au contrôle de la qualité des préparations pharmaceutique.

Dans les trois textes, le contrôle qualité a une place importante dans le système qualité. En effet, une préparation ne peut être entreprise par une PUI que dans la mesure où cette dernière est en capacité de la contrôler. Il en est de même pour les médicaments produits dans l'industrie pharmaceutique puisque que chaque établissement pharmaceutique doit posséder un département de contrôle qualité. Toutefois, l'importance du contrôle qualité est plus explicite dans les BPF que dans les BPP actuellement en vigueur. Cet écart est corrigé par les BPP-CP qui ont plus tendance à se calquer sur les attendus des BPF.

3.1.2. Domaines d'application du contrôle qualité

Dans l'objectif de déterminer si les prérogatives du département de contrôle qualité sont les mêmes dans l'industrie et dans les PUI, il faut s'intéresser aux domaines d'application du contrôle qualité décrit dans les BPF et les BPP puis étudier s'il y a une évolution avec les BPP-CP.

Paragraphe comparés :

- BPF : 1.9, 2.8, Principe du chapitre 6, et paragraphe 6.1
- BPP : 2.1 et 2.3.4 des bonnes pratiques de préparations
- BPP-CP : 1.8 ,2.12, 6.1, 6.2, 6.14 et 6.18

Commentaires et analyse :

L'article 1.9 des BPF énoncent les activités couvertes par le contrôle qualité. Il s'agit de l'échantillonnage ; des spécifications et du contrôle, des procédures d'organisation, de documentation et de libération. Ces procédures doivent garantir que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées. Il doit également s'assurer que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Les exigences fondamentales du contrôle qualité sont également décrites. Ainsi, des installations adéquates, du personnel formé et des procédures doivent être disponibles pour: l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières et des articles de conditionnement, des produits semi-fini et la surveillance de l'environnement. De même, les prélèvements d'échantillon (de toute nature) doivent être prélevés selon des méthodes approuvées et par du personnel autorisé et les méthodes de contrôle doivent être validées. De plus, il est nécessaire de produire des enregistrements prouvant que les procédures du département ont été correctement appliquées. Le département du contrôle qualité est également tenu d'éditer un relevé permettant de comparer les résultats des contrôles aux spécifications. Enfin, des échantillons de références et des échantillon modèles doivent être conservés pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire.

On peut aussi remarquer que le poste du responsable du département contrôle qualité fait partie des postes clé permettant de garantir la qualité du médicament final. En effet, ce poste est décrit au paragraphe 2.8 des BPF. D'après cet article, le responsable du contrôle qualité « assume généralement les tâches suivantes :

- accepter ou refuser, selon ce qu'il juge approprié, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac et finis ;
- s'assurer que tous les contrôles requis ont bien été effectués et que les dossiers correspondants ont été évalués ;
- approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;
- agréer et contrôler les sous-traitants analytiques ;
- s'assurer de l'entretien de son service, de ses locaux et de ses équipements ainsi que leur qualification ;

- s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
- s'assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est réalisée et adaptée aux besoins. »

Le paragraphe « principe » du chapitre 6 (contrôle de la qualité) et l'article 6.1 viennent compléter cette liste. Le premier insiste sur le fait que « contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. ». En outre, il est rappelé que l'indépendance du département du contrôle qualité vis-à-vis du département de la production est un élément fondamental. L'article 6.1 réinsiste sur l'indépendance de ce département vis-à-vis des autres. La personne le dirigeant doit avoir l'expérience et les qualifications nécessaires pour assumer cette responsabilité. Finalement, l'article énonce que des moyens suffisants doivent être mis à disposition du contrôle qualité afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable » de toutes les dispositions qu'il prend.

Dans les BPP, c'est à l'article 2.1 (généralité) que le domaine d'activité du contrôle qualité est décrit. Le contrôle qualité doit garantir que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement, les préparations terminées ne sont pas libérées tant que ces analyses n'ont pas été réalisées. L'indépendance du contrôle qualité vis-à-vis des activités des préparations doit également être respectée dans la mesure où l'effectif de la structure le permet. La personne en charge du département doit également posséder les qualifications requises et une expérience suffisante.

Enfin, le département doit disposer de moyens suffisants (personnel, matériel et locaux) pour garantir que les contrôles sont mis en œuvre de manière fiable et efficace. L'article 2.3.4 vient compléter l'article 2.1 en dressant la liste exhaustive des contrôles à effectuer lors de la réalisation d'une préparation. Sont concernés par le contrôle qualité : les matières premières, les articles de conditionnement, les préparations terminées et la surveillance de l'environnement. Il est rappelé que dans la mesure du possible, les contrôles sont effectués par une personne différente que celle ayant préparé le produit.

Dans les BPP-PC, le champ de compétence du contrôle qualité est évoqué à l'article 1.8. Le département du contrôle qualité est en charge de l'échantillonnage, des spécifications et le

contrôle. Il est aussi tenu d'établir les procédures décrivant l'organisation du département, de libération et d'analyse permettant de garantir que les contrôles qualité nécessaires ont bien été effectués. Sont concernés par ces dispositions, les matières premières, les articles de conditionnements, les produits intermédiaires, les préparations terminées. Les tâches assumées par le responsable du contrôle qualité sont énoncées à l'article 2.12. Il s'agit :

- d'accepter ou refuser, selon ce qu'il juge approprié, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires et les préparations terminées ;
- de s'assurer que tous les contrôles requis ont été effectués et que les dossiers correspondants ont été évalués ;
- de s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées

De manière similaire au BPF, l'article 6.1 des BPP-CP insiste que le fait que « le contrôle de la qualité participe à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité d'une préparation. ». Enfin, l'ensemble des éléments décrits précédemment sont repris dans l'article 6.2.

Le domaine d'application du contrôle qualité est donc sensiblement le même entre l'industrie et l'hôpital. Néanmoins l'activité de prélèvement des échantillons et la rédaction des procédures de contrôle, l'édition des certificats d'analyses et l'échantillonnage ne sont pas évoqués dans les BPP actuellement en vigueur. Ces écarts sont partiellement corrigés dans les BPP-CP puisque toutes les tâches évoquées ci-dessus y sont mentionnées à l'exception de l'édition du certificat d'analyse, du prélèvement des échantillons. Étonnamment, le contrôle de l'environnement n'est plus mentionné dans le champ de compétences du département du contrôle qualité par les BPP-CP. Il s'agit probablement d'un oubli puisque nous verrons au chapitre 3.2 que les BPP-CP contiennent des articles liés au contrôle de l'environnement.

Enfin, les trois textes expliquent que le département de contrôle qualité doit disposer de moyens suffisants, mais aucun n'explique ce qui est attendu par « moyen suffisant ». De même, ils exposent que le département du contrôle qualité doit être indépendant des autres, notamment de la production. Il est néanmoins précisé que cette indépendance est à mettre en place dans la mesure du possible dans les deux versions des BPP, probablement parce que ce texte s'applique aussi aux officines et que parfois, il n'y a qu'une seule personne dédiée à la réalisation des préparations.

3.2. Documentation, personnel et matériel

3.2.1. Documentation

Paragraphe comparés

- BPF : Principe du chapitre 4, 4.7, 4.8, 4.9, 4.13, 6.7,6.16 et 6.17
- BPP : 2.3.1, 2.3.3., 3.1.2.6,3.1.2.7, 3.1.2.8, 3.3.1, 3.4.2.1, A2 et A3
- BPP-CP : 1.10.,4.16, 4.18 , 4.34 , 4.40

Commentaires et analyse :

Comme tous les autres départements d'une usine pharmaceutique, le département du contrôle qualité est tenu de respecter les directives établies dans le chapitre 4 (documentation) des BPF. Ainsi, conformément aux articles 4.7, 4.8 et 4.9, les informations manuscrites doivent être lisibles, claires et indélébiles. De plus, toute correction doit être accompagnée d'une date, d'un visa et d'un motif de correction. Enfin les données quelles qu'elles soient doivent être renseignées en temps et en heure. Concernant la documentation obligatoire du département du contrôle qualité, des éléments sont donnés dans le paragraphe principe du chapitre 4. Chaque type de documentation est accompagné de sa définition. C'est le cas :

- des spécifications : « décrivent en détail les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité. »
- des formules de contrôle : « détaillent les[...] équipements et systèmes informatisés (s'il y a lieu) à mettre en œuvre (au cours de la fabrication) et précisent toutes les instructions [...] d'échantillonnage et de contrôle. Les contrôles en cours de fabrication et les technologies analytiques des procédés doivent être également décrits, le cas échéant, avec leurs critères d'acceptation. »
- Certificats d'analyse: « fournissent un résumé de l'ensemble des résultats des contrôles réalisés sur les échantillons de produits ou de composants ainsi qu'une évaluation de leur conformité aux spécifications établies. »

Concernant les spécifications, l'article 4.13 précise que ces dernières doivent être établies pour le contrôle des matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis. Elles doivent être approuvées et datées.

En outre, liste des documents obligatoires est donnée de manière assez exhaustive à l'article 6.7. Ce sont :

- des spécifications ;
- des procédures décrivant l'échantillonnage, l'analyse et les enregistrements
- des procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage/la qualification des instruments et la maintenance du matériel
- d'une procédure d'investigation des résultats hors spécifications et des résultats hors tendances
- des rapports de contrôle et/ou les certificats d'analyse ;
- des données concernant la surveillance de l'environnement (air, eau et autres utilités),
- des dossiers de validation des méthodes de contrôle, le cas échéant.

De plus, il est dit explicitement que les documents cités ci-dessus doivent être facilement disponibles.

Contrairement aux BPF, aucun article ne décrit de règles d'écriture à respecter dans les BPP. Cependant, l'article 2.3.3 précise que « Les résultats, datés et signés, des analyses sont conservés dans le dossier de lot de la préparation et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. ». De même, il est indiqué que tous les calculs doivent être soigneusement vérifiés. Tout comme dans les BPF, les spécifications et les procédures décrivant les analyses font partie de la documentation obligatoire. Il en est de même pour l'échantillonnage, le contrôle de l'environnement, les résultats d'analyses, les certificats de conformité, le résultat des validations des méthodes d'analyses et des procédures relatives à l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel. (cf 2.3.1)

Les articles 3.4.2.4. et 3.4.2.5 décrivent les attendus concernant le contenu des procédures relatives à l'échantillonnage et au contrôle. Les procédures d'échantillonnages comportent « des indications sur la (ou les) personne(s) autorisée(s) à prélever des échantillons, les méthodes et le matériel à utiliser, les quantités à prélever, toute précaution de manipulation pour la sécurité des personnes et toute précaution à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité ». De la même manière, les procédures

décrivant le contrôle des produits doivent détailler, les méthodes, les spécifications et les appareils. Les spécifications devant apparaître dans les procédures sont détaillées respectivement à l'annexe 2 et l'annexe 3. pour les matières premières et articles de conditionnement et les préparations terminées

Tout comme dans les BPP, les BPP-PC ne donnent aucune directive concernant les règles d'écriture. De plus, aucune indication n'est donnée sur la vérification des calculs.

Le contenu des procédures concernant l'échantillonnage est donné à l'article 4.16. Ces procédures doivent contenir les informations suivantes : les personnes autorisées à réaliser les prélèvements, les méthodes et le matériel à utiliser, les quantités à prélever et toute autre précaution à observer. En outre, l'article 4.34 dispose que des spécifications et des instructions doivent exister pour les contrôles suivants : les matières premières à usage pharmaceutique, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires et les préparations terminées. Enfin l'article 4.40 , dressant la liste des documents que doit contenir un dossier de lot, précise que certaines informations liées au contrôle qualité doivent être présente dans ce dernier. Il s'agit des éléments suivants :

- « résultats datés et signés des contrôles réalisés en cours de préparation ;
- résultats datés et signés des contrôles physico-chimiques, pharmacotechniques et microbiologiques, et autres contrôles s'il y a lieu, réalisés sur la préparation terminée, ces résultats et leurs conclusions sont conservés dans le dossier de lot, y compris en cas de sous-traitance totale ou partielle de ces contrôles ;
- tout autre document de contrôle nécessaire à la libération du lot ;
- relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours des contrôles ;
- les opérateurs sont identifiés. »

S'il est nécessaire de réaliser des contrôles environnementaux et/ou de mettre la préparation en échantillothèque, les documents relatifs à ces dispositions doivent également être joint au dossier de lot .

Dans les trois textes, on peut voir que le département du contrôle qualité n'est pas tenu de produire les mêmes documents. En effet, si la rédaction des procédures et modes opératoires de contrôle, ainsi que l'établissement des spécifications sont à la charge du département du contrôle qualité dans les deux structures, les PUI ne sont pas tenues d'établir de procédure

concernant les investigations à lancer en cas de non-conformité ou de résultats hors tendance. On peut donc se demander s'il y a des investigations qui sont réalisées en cas de non-conformité, s'il y a une analyse de la récurrence de celles-ci et si un suivi de tendance des résultats est réalisé. De même, aucune mention de règle d'écriture, ni sur le renseignement des informations en temps et en heure n'apparaît dans les deux versions des BPP. Toutefois, les BPP-CP deviennent plus exigeantes. En effet, il sera désormais nécessaire de réaliser un relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours des contrôles. En parallèle, l'article 1.10 introduisant le concept de « Revue qualité des préparations » et plus particulièrement l'extrait suivant « [les revues qualité des préparations] comprennent notamment le suivi des éléments suivants : [...] les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes », peut laisser penser que les investigations seront obligatoire à la suite d'une non-conformité.

3.2.2. Personnel

Paragraphe comparés

- BPF : 1.8, 1.9, principe du chapitre 2, 2.2, 2.11
- BPP : 1.1.4 , 2.2
- BPP-CP : Principe du chapitre 2, 2.7 et 2.8

Commentaires et analyse :

Un système qualité robuste repose notamment sur un personnel qualifié, formé et en nombre suffisant. Ces principes sont rappelés aux articles 1.8 et 1.9 des BPF. L'article 2.11 dispose que la formation continue du personnel doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. De plus, les enregistrements de formation doivent être conservés. Le principe du chapitre 2 (personnel), insiste également sur le fait que « la qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel ». Enfin, le poste de responsable du contrôle qualité est cité dans les postes clés. Le département du contrôle qualité est tenu de se doter d'un organigramme, conformément à l'article 2.2.

Dans les BPP la formation du personnel fait partie des « exigences fondamentales »(cf. article 1.1.4). La nécessité de formation du personnel réalisant les contrôles qualité est rappelée au paragraphe 2.2. De plus, l'article 2.1 dispose que des « moyens suffisants en personnel, en matériel et locaux doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable des contrôles."

Le principe du chapitre 2 (personnel) des BPP-PC, reprend les idées présente dans les BPF. Par exemple, il est énoncé qu'un système qualité satisfaisant repose sur l'implication du personnel. Ainsi, la PUI doit disposer d'un personnel formé en nombre suffisant pour assurer ses activités. En outre, l'article 2.7 indique que le personnel doit être ré-évalué régulièrement. Enfin, conformément à l'article 2.8, un organigramme du département du contrôle qualité doit être mis en place.

Les trois textes insistent sur le fait que le département du contrôle qualité doit disposer de moyens suffisants en personnel. Néanmoins, aucun ne précise ce qui est attendu par « moyen suffisant ». Le fait que le personnel soit formé aux activités de contrôles est également une obligation. Concernant la formation du personnel, les BPF imposent que le personnel soit périodiquement ré-évalué et qu'une traçabilité des formations suivies par les collaborateurs soit mise en place. Les BPP actuellement en vigueur ne font pas mention de cette réévaluation ni des enregistrements des formations suivies. Les BPP-CP réduisent cet écart en indiquant que le personnel doit être réévalué régulièrement. De même ce guide parle d'implication du personnel. L'utilisation de ce terme peut laisser entendre qu'on attend du personnel qu'il soit acteur de son travail, qu'il soit force de proposition et qu'il fasse preuve d'esprit critique. Néanmoins, il peut sembler un peu risqué de faire reposer, en totalité ou en partie, la robustesse d'un système qualité (qui rappelons garantie que le patient bénéficie d'un médicament, sûr, de qualité et efficace), sur une attitude qui n'est pas «standardisable » ni forcément constante, en particulier quand le personnel manque de moyens. Il est cependant évident que l'implication participe à avoir la robustesse d'un système qualité.

3.2.3. Locaux et matériels

Paragraphe comparés

- BPF : 3.5, 3.26, 3.27, 3.28, 3.40, 3.41, 3.44, 4.31,6.5, 6.6, principe de l'annexe 15 « qualification et validation »
- BPP : 1.1.10, 1.1.11, 1.1.18 et 2.1, 2.3
- BPP-CP : 3.4, 3.13, 3.27,3.28, 3.29, 3.26, 3.40, 3.43, 3.44, 3.45, 3.46, 3.48 et 3.49

Commentaires et analyse :

Le chapitre 3 des BPF est celui dédié aux locaux et aux matériels. Dans ce chapitre, les articles 3.26, 3.27, 3.28 et 3.29 sont spécifiquement dédiés aux zones de contrôle qualité. Cependant des articles plus généraux s'appliquent également à ce département. C'est le cas de l'article 3.5 énonce le principe d'accès restreint aux zones. Ainsi, les zones dédiées aux contrôles qualité ne doivent pas être utilisées comme zone de passage par des collaborateurs n'y travaillant pas. Par ailleurs, le paragraphe 3.26, dispose que « les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production. ». De plus, cet article précise que les laboratoires de biologie et de microbiologie « devraient être séparés les uns des autres ». En outre, l'article 3.27 rappelle que les locaux du contrôle qualité doivent être suffisamment spacieux pour lutter contre les contaminations croisées. Une zone de stockage « convenable » doit exister pour stocker les échantillons et les dossiers. Enfin, l'article 3.28 précise que « des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger des appareils sensibles ». L'article 6.5, réinsiste sur toutes les obligations énoncées précédemment. Il rappelle notamment que le laboratoire de microbiologie doit être aménagé de sorte à limiter la contamination croisée. Il précise également que les équipements ne doivent pas être systématiquement déplacés en zones à haut risque, toujours dans l'objectif de lutter contre les contaminations croisées.

Concernant le matériel, des directives sont données aux paragraphe 3.40, 3.41, 3.44. Ainsi, il est obligatoire :

- d'utiliser des appareils de mesure et des balances dont la précision est cohérente avec leur usage ;
- de réaliser une vérification et un étalonnage à intervalles définis et par des méthodes appropriées et de conserver les comptes rendus associés ;
- de retirer des zones de contrôle, le matériel défectueux ou à minima l'étiqueter comme tel.

De plus, l'article 4.31 précise que les équipements principaux doivent être accompagnés d'un cahier de route mentionnant par ordre chronologique, les utilisations, les opérations d'étalonnage, de maintenance et de nettoyage avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations.

Enfin, l'article 6.6 réinsiste sur les principes cités dans les paragraphes précédents.

Pour finir, le principe de l'annexe 15 des BPF sous-entend que le matériel doit être qualifié avant utilisation.

Dans les BPP, l'article 1.1.10, précise que les locaux et matériels doivent exclusivement être réservés à l'exécution et aux contrôles des préparations. Une liste exhaustive des lieux et équipements concernés est donnée (sols, cloisons, plafonds, mobiliers, éclairage, ventilation, traitement d'air, température, humidité). Ces locaux et équipement doivent être adaptés aux opérations effectuées, nettoyés et désinfectés et conformes aux dispositions précisées dans les textes en vigueur. En outre, l'article 1.1.18, dispose que l'accès aux zones de contrôle est donné aux collaborateurs via habilitation par le pharmacien. Enfin, l'article 2.3 rappelle les principes évoqués ci-dessus, en renvoyant au paragraphe 3.3.4. des Bonnes pratique de pharmacie hospitalières. Ce dernier, donne des directives relatives à :

- la sectorisation des laboratoires (laboratoires de microbiologie séparé des autres)
- l'agencement spatial des zones de contrôles pour lutter contre les contaminations croisées, des zones de stockages doivent être prévues pour les échantillons et les dossiers
- la facilité à désinfecter les surfaces

Concernant les appareillages et équipements, l'article 1.1.11 précise que ces derniers doivent être qualifiés avant utilisation. Cependant, cette opération est sous la responsabilité du fournisseur. Une qualification de conception est également obligatoire avant l'acquisition de

tout appareil. De plus et conformément à l'article 3.4.2.10., « Les appareillages, [...] sont accompagnés d'un "cahier de suivi"[...] mentionnant, selon les cas, toutes les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage ou de maintenance avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations et la société en cas d'intervention extérieure ».

Tout comme dans les BPF, le chapitre 3 des BPP-CP est dédié aux locaux et matériels. Des articles sont également dédiés au contrôle qualité, il s'agit des articles 3.26 à 3.28.

Dans les articles à portée plus générale, le 3.13 explique que l'accès aux zones de contrôle est limité aux personnes habilitées par le pharmacien responsable des préparations.

De manière similaire aux deux autres textes précédant, les articles 3.26 à 3.29 exigent que les zones de contrôles soient :

- conçu en vue de leur usage et de manière à limiter les contaminations croisées
- spacieuse
- en principe séparées des zones de préparation (sauf contrôle en ligne)
- le laboratoire de microbiologie doit être séparé de la zone de préparation dans le cas où de la mise en culture de microorganisme y est réalisée.

À propos du matériel, des directives sont données dès l'article 3.4. Ce dernier concerne le programme de maintenance, de qualification et du contrôle des équipements. Ce programme doit être défini entre autres pour les balances, les instruments de mesure et les instruments de contrôles. En parallèle, l'article 3.40 précise que les PUI sont tenues d'utiliser du matériel avec une précision cohérente à leur usage. Il doit être étalonné selon la réglementation en vigueur. Les comptes rendus de ces opérations d'étalonnage doivent être conservés dans un cahier des suivis. De même, les équipements défectueux doivent être retirés des zones de contrôle, en cas d'impossibilité, ils doivent à minima être identifiés comme tel.

Enfin, la qualification des appareils de contrôle est abordée aux paragraphes 3.44, 3.46, 3.48 et 3.49. Il est obligatoire de qualifier les équipements avant de les utiliser. La qualification de conception est obligatoire avant d'acheter un appareil. De plus, c'est le pharmacien responsable qui est tenu de prendre la décision finale concernant la qualification, tout comme le recontrôle périodique du matériel. Les termes « qualification d'installation », « qualification opérationnelle » et « qualification de performance » sont mentionnés mais pas définis.

Concernant les locaux, il y a plusieurs points communs entre les BPF et les BPP. L'accès aux zones de contrôle doit être réservé aux collaborateurs du contrôle qualité. De même, il est précisé que le laboratoire de microbiologie doit être séparé des autres pour éviter toute contamination (bien que sur ce point, les BPP renvoient aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière, cette subtilité est d'ailleurs supprimée dans les BPP-CP). Enfin, les trois textes insistent à plusieurs reprises sur le caractère spacieux et convenable que les locaux doivent avoir, en particulier pour stocker les échantillons et les dossiers.

En revanche, les BPF précisent que le laboratoire de contrôle doit être séparé des zones de production, aucune mention d'une telle disposition n'apparaît dans les BPP en vigueur. Cela peut s'en doute s'expliquer par le fait que le texte s'applique aussi aux pharmacies d'officine et que ces dernières ne disposent pas de locaux suffisamment grands pour permettre cette sectorisation.

Néanmoins, la sectorisation entre ces deux zones pourrait être une condition *sine qua non* pour avoir l'autorisation de contrôler des préparations et obligerait le préparateur à soustraire ses contrôles. Cet écart est partiellement corrigé dans les BPP-CP puisqu'elles indiquent qu'en principe les zones de contrôle doivent être séparées des zones de préparations.

De plus, elles imposent que les zones de contrôle soient spacieuses, cependant aucune mention du stockage des échantillons et des dossiers de contrôle n'est présente. Concernant l'accès aux zones de contrôle, la mention d'un accès réglementé apparaît dans les BPF et dans les BPP-CP. Toutefois, dans les BPP-CP c'est le pharmacien responsable des préparations qui donnent les accès aux collaborateurs qui en ont besoin, et non le pharmacien responsable du contrôle. Cette étrangeté peut sûrement s'expliquer par le fait que certaines structures ne disposent pas de pharmacien responsable du contrôle qualité. Cependant, si on veut appliquer strictement le texte, cela obligerait le pharmacien responsable des préparations à faire une lettre de délégation, pour permettre au pharmacien responsable du contrôle de gérer les accès dans ses propres locaux. Cette lourdeur administrative n'a pas de sens en pratique.

Au sujet du matériel, les BPF et les BPP imposent que les appareils de mesure aient une précision cohérente avec leur usage. Ils doivent être étalonnés et revérifiés à intervalles réguliers et les résultats de ces opérations conservés. Les équipements doivent être équipés d'un cahier de route pour renseigner toutes les interventions réalisées sur l'équipement. Les appareils doivent être qualifiés avant leur utilisation. Toutefois dans les BPP, il est mentionné

que cette activité est sous la responsabilité du fournisseur. Dans les BPP-CP, c'est au pharmacien responsable d'approuver la qualification finale du matériel et des équipements. Ce transfert de responsabilité peut être vu comme bénéfique car le fournisseur n'est plus « juge et parti » lors de la réalisation de cette tâche. Cela permet aussi au pharmacien de la PUI d'établir (ou à minima d'approuver), le protocole de qualification de ses équipements. Il a donc plus de maîtrise sur ses équipements et peut qualifier tous les points qui lui semblent importants. Cependant ce transfert de compétence doit s'accompagner de la formation et du transfert de connaissance adéquat. En effet, si le protocole de qualification est mal rédigé et mal appliqué, l'appareil sera mal qualifié. Si l'appareil est mal qualifié, les résultats qu'il donnera ne seront peut-être pas juste et pourraient potentiellement mettre le patient en danger. Par exemple, si un pHmètre est mal qualifié/étalonné et est utilisé pour contrôler un collyre ophtalmique, il pourra renvoyer la valeur de 6 (valeur dans les spécifications), alors qu'il est réellement de 3. Le pharmacien libérera la préparation de bonne foi mais le patient risque de souffrir au moment d'utiliser son collyre. Pour pallier cela, il faudrait définir clairement les termes « qualification d'installation », « qualification opérationnelle » et « qualification de performance ». En outre, il faudrait préciser les grandes étapes de ces différents types de qualifications et les points critiques à qualifier.

Enfin, et contrairement au BPF, les BPP ne précisent pas qu'il est nécessaire de sortir le matériel défectueux des zones de contrôles ou de l'identifier comme tel. Cette différence est corrigée dans les BPP-CP.

3.3. Réception, prélèvement, échantillonnage et contrôles à réception des matières premières et d'articles de conditionnements

3.3.1. Contrôle à réception des matières premières

Paragraphes comparés :

- BPF : 4.14, 5.34 et 5.35.
- BPP : 1.2.1, 1.2.2, 1.2.4 1.3.4, 2.3.2.2. et Annexe 2
- BPP-CP : 5.9 et 6.36 à 6.51

Commentaires et analyses

Les BPF sont claires : « Les fabricants de produits finis sont responsables des contrôles des matières premières , tels que définis dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. », et cela quel qu'en soit l'origine. De plus, aucune matière première ni article de conditionnement ne peut être utilisé en production avant d'avoir été contrôlé et libéré par le service du contrôle qualité. Les spécifications (qui permettent de déduire les contrôles exigés), sont données à l'article 4.14. Il s'agit :

- « De leur description, y compris, le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ;
- la référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée ;
- Le nom des fournisseurs agréés et, si possible, celui du fabricant original des composants ; les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ;
- Des caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- Des conditions et précautions de stockage ;
- De la durée maximale de stockage avant recontrôle. »

Remarque : les spécifications des articles de conditionnement sont les mêmes

En revanche les BPP décrivent 4 catégories de matière premières en fonction de leur origine d'approvisionnement et les contrôles associés ne sont pas les mêmes.

- « matières premières entrant dans la composition d'une spécialité pharmaceutique autorisée conformément aux dispositions de l'article L. 5121-8 du CSP, fournies par l'établissement pharmaceutique de fabrication autorisé et étant du même fournisseur et de la même qualité que celle de ladite spécialité ». Par exemple Sanofi qui fournirait du paracétamol.
- « matières premières fabriquées en France ou dans l'Union Européenne et provenant d'établissements, définis aux articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP, ayant des activités de fabrication (complète ou partielle ou réalisant divers procédés de division ou de conditionnement) ou de distribution (ayant des activités de reconditionnement et de ré étiquetage) de matières premières à usage pharmaceutique, déclarés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou bien déclarés ou autorisés auprès des autorités compétentes des pays de l'Union Européenne et détenteurs d'un certificat de bonnes pratiques délivré par l'Afssaps ou par les autorités compétentes des pays de l'Union Européenne, conformément aux textes en vigueur ». Par exemple un fabricant de paracétamol ayant une autorisation de fabrication délivré par l'ANSM (l' Afssaps n'existe plus depuis le 1 mai 2012).
- « matières premières provenant d'autres établissements pharmaceutiques autorisés ou provenant de distributeurs (n'ayant pas d'activité de reconditionnement ou de ré étiquetage) ou d'importateurs de matières premières à usage pharmaceutique définis aux articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP déclarés auprès de l'Afssaps ou bien déclarés ou autorisés auprès des autorités compétentes dans les pays de l'Union Européenne conformément aux textes en vigueur ». Par exemple une entreprise d'import de matières première ayant reçu une autorisation de l'ANSM.
- « lorsque la matière première en vrac n'est pas disponible et sous réserve d'une étude de faisabilité le pharmacien peut utiliser en tant que matières premières des spécialités pharmaceutiques définies à l'article L. 5111-2 du CSP ». Exemple : du Doliprane si le paracétamol en poudre n'est pas disponible.

Sous réserve que les contenants reçus disposent d'un système d'inviolabilité et d'un certificat d'analyses, le contrôle à réception des matières premières des 2 premières catégories est simplement constitué « d'une vérification de cohérence entre le contenant et le certificat d'analyse fournis. » (cf article 2.3.2.2.)

Dans le cas contraire, un contrôle dit complet doit être effectué. Cependant, la définition d'un contrôle complet n'est pas donnée dans cette version des BPP. Un renvoi est fait au paragraphe 1.2.4 et on peut comprendre qu'il s'agit d'une vérification « de la conformité de la matière première à la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » et à sa monographie spécifique si elle existe ». En parallèle, l'article 1.3.4 précise que « Seules peuvent être utilisées dans la préparation les matières premières qui ont été libérées à l'issue du contrôle de la qualité [...] et qui sont en cours de validité. »

Enfin, la liste des spécifications concernant les matières premières et les articles de conditionnement est donnée à l'annexe A2. Elles sont identiques à celles exigées par les BPF, mis à part l'obligation supplémentaire suivante : préciser l'existence de fiches de données de sécurité ainsi que l'appartenance à une liste de substances vénéneuses.

Les BPP-CP reprennent ces catégories. Toutefois, pour être exonérées d'un contrôle complet, les matières premières doivent, en plus du système d'inviolabilité et du certificat d'analyse fournisseur, disposer de contenants mentionnant une date de péremption ou une date de recontrôle ; et d'un certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication. La définition d'un contrôle complet est donnée au paragraphe 6.48 :

« Le contrôle complet consiste à s'assurer de la conformité de la matière première aux exigences de la Pharmacopée. Ces exigences sont notamment définies dans :

- la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » (Ph. Eur. n° 2034);
- la monographie spécifique de la matière première dans le cas où elle existe. »

L'article 5.9 oblige également à utiliser uniquement des MPUP et des articles de conditionnement qui ont été contrôlé et libéré pour la réalisation des préparations.

Le contrôle des matières premières dans les PUI est foncièrement différent de celui pratiqué dans l'industrie pharmaceutique. En effet, les PUI ne sont pas responsables du contrôle de leur matière premières, cette responsabilité pesant donc sur le fabricant (sauf exception). Le contrôle se résume à une vérification entre la cohérence du contenant et du certificat d'analyse fournis. Cependant, il n'est pas mentionné quels paramètres sont à vérifier (date de fabrication ? numéro de lot ?). Dans le cas où un contrôle complet est à réaliser, il est nécessaire de suivre la monographie de la pharmacopée européenne « si elle existe », mais aucune indication claire n'est donnée dans le cas où la monographie n'existerait pas.

Au contraire, dans l'industrie, cette responsabilité incombe au contrôle qualité. Même si certains contrôles peuvent être délégués, il est obligatoire de réaliser à minima une identification. C'est-à-dire de vérifier si la matière première reçue est bien celle attendue.

Les BPP-CP sont à peine plus strictes : elles précisent que pour être exonéré d'un contrôle complet, les contenants doivent mentionner une date de péremption ou une date de recontrôle ; et un certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Enfin elles précisent aussi que seul les MPUP ayant été contrôlées peuvent être utilisées pour réaliser des préparations. Cette exigence est la seule commune entre les 3 textes.

3.3.2. Contrôle à réception des articles de conditionnement

Paragraphes comparés :

- BPF : 5.45, les paragraphes étudiés relatifs aux matières s'appliquent également aux articles de conditionnement.
- BPP : 1.2.6
- BPP-CP : 6.56

Commentaires et analyses

Concernant les articles de conditionnement, le paragraphe 5.45 des BPF dispose que « la sélection, la qualification, l'approbation et le suivi des fournisseurs des articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières. » Les articles des BPF relatifs aux contrôles des matières premières, les observations et l'analyse faite au chapitre 3.3.1 s'appliquent également ici.

Dans les BPP, c'est l'article 1.2.6 qui décrit les exigences relatives au contrôle des matières premières. L'article mentionne que le choix des articles de conditionnement est effectué afin que « toute ouverture inopportune ou altération du conditionnement des préparations terminées soit facilement décelable ». Il est demandé à ce que la conformité des articles de conditionnement soit faite par rapport aux monographies de la pharmacopée européenne, si elles existent, et aux spécifications requises. Enfin l'article précise que les textes des articles de conditionnement pré-imprimés sont vérifiés.

Les BPP-CP sont plus explicites en termes d'attendus sur ces contrôles, en effet l'article 6.56 précise les contrôles à mettre en œuvre.

« La vérification de la recevabilité des articles de conditionnement consiste à s'assurer de :

- la concordance entre la commande et le produit ;
- la vérification de l'intégrité de l'emballage et du conditionnement primaire ;
- la vérification, le cas échéant, de la présence d'un certificat d'analyse de conformité à la Pharmacopée, et/ou de spécifications internes (stérilité, certificat de stérilisation ...) ;
- la vérification, le cas échéant, du marquage CE ;
- le cas échéant, la concordance avec le Bon A Tirer. »

Les BPF comme les BPP imposent que les articles de conditionnement fassent l'objet du même soin en termes d'approvisionnement, de stockage et de réception. Les BPP précisent qu'il est nécessaire de contrôler les articles suivant la monographie de la pharmacopée si elle existe. S'il n'y en a pas, on comprend que le département du contrôle qualité est tenu d'établir des spécifications. Contrairement aux matières premières, aucun attendu en matière de spécification n'est donné dans les BPP.

De plus, si on fait une recherche des monographies disponibles dans la pharmacopée européenne, (version 10.8 qui sera applicable en juillet 2022), on s'aperçoit qu'il n'y a que 4 monographies disponibles (voir figure 2). Or, il existe plus de 4 types d'articles de conditionnement différents.

On peut remarquer que leur intitulé est relativement vague puisque leur titre désigne un groupe d'article de conditionnement et non un article de conditionnement précis. On note également qu'il n'y a que des monographies pour des articles de conditionnement primaires, c'est-à-dire directement en contact avec le produit. Bien que ce soient les articles de conditionnement les plus critiques, se ne sont pas les plus nombreux. La pharmacopée européenne ne couvre donc pas un large ensemble d'articles de conditionnement et laisse donc le département du contrôle qualité des PUI livré à lui même pour établir des spécifications.

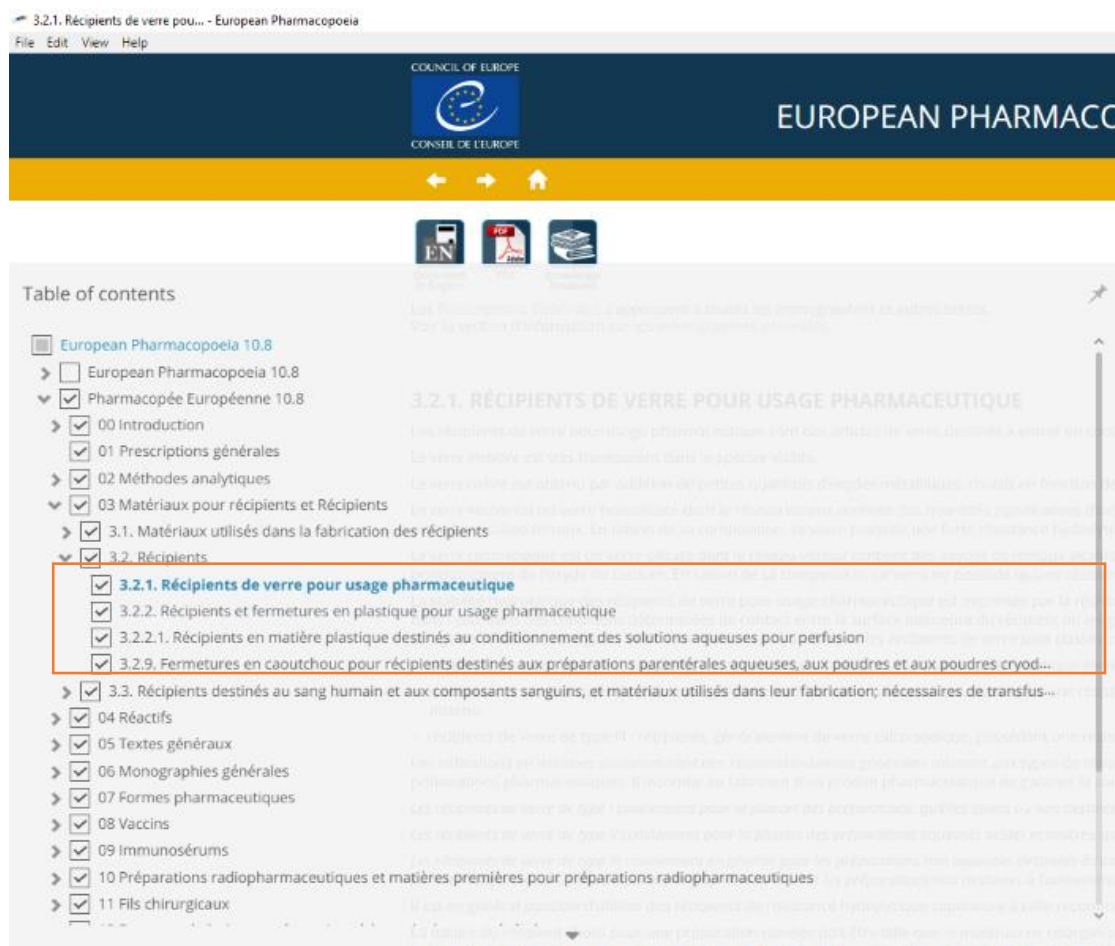


Figure 2 : Monographies relatives aux articles de conditionnement disponibles dans la pharmacopée européenne 10.8

En outre, les exigences relatives aux contrôles des articles de conditionnement restent relativement floues : il est difficile de cerner à qui incombe la responsabilité du contrôle à

réception des articles. En effet, il n'y a pas de catégories d'approvisionnement comme pour les matières premières et donc pas de directive en termes de contrôle « partiel » ou « complet ». Les BPP imposent que les articles de conditionnement imprimés soient vérifiés mais sans préciser les paramètres qui font l'objet d'une vérification.

Les BPP-CP, comblent cet écart en précisant quelque contrôle à réaliser sur les articles de conditionnement. Cependant, elles pourraient être plus explicites en précisant ce qui est attendu par concordance entre la commande et le produit. Toutefois, c'est le seul texte qui dit explicitement que les articles de conditionnement ne peuvent pas être utilisés pour une préparation s'ils n'ont pas été contrôlés par département du contrôle qualité.

3.3.3. Echantillonnage

Paragraphe comparés

- BPF : 6.11 à 6.14 LD 8 (relative à l'échantillonnage)
- BPP : 2.3.2.1 et 3.4.2.4.
- BPP-CP : 6.73, 6.74, 6.75, 6.76, 6.77.

Commentaires et analyse :

Enfin, l'échantillonnage est un point important des Bonnes pratiques de fabrication puisqu'une ligne directrice lui est entièrement dédiée. En effet, la LD 8 des BPF rappelle que « l'échantillonnage est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. » et que la représentativité d'un échantillon est essentielle.

Pour cela, le personnel en charge des prélèvements, doit recevoir une formation abordant notamment les plans d'échantillonnage, les techniques et le matériel de prélèvement. Cette ligne directrice encadre la mise en place des délégations de contrôle et de prélèvement pour les matières premières. En ce qui concerne les articles de conditionnement, la ligne directrice précise que le plan d'échantillonnage doit tenir compte des éléments suivants : « la quantité reçue, la qualité exigée, la nature du matériel (par exemple, articles de conditionnement primaire ou imprimés), les méthodes de production, ainsi que la connaissance du système

d'assurance de la qualité du fabricant de ces articles, fondée sur des audits », la notion de représentativité statistique est également importante.

Les BPP n'abordent pas la notion de représentativité statistique de l'échantillon ni la formation du personnel qui effectue cette opération. Les autres points explicités dans les bonnes pratiques de fabrication le sont également dans les BPP. De plus, ces dispositions concernent les matières premières comme les articles de conditionnement.

Dans les BPP-CP la définition du terme échantillonnage a évolué : « Prélèvement d'une quantité représentative d'un lot de matière première ou d'une préparation terminée en vue d'en effectuer l'analyse complète. ». Ici « analyse complète » renvoi au fait que l'analyse effectuée est représentative de l'ensemble du lot et non pas à l'analyse de la totalité du lot.

De plus, les informations disponibles concernant l'échantillonnage sont plus fournies puisque les paragraphes 6.73 à 6.77 lui sont dédiés. Le paragraphe 6.73 rappelle le principe de l'échantillonnage (contrôler une petite partie représentative d'un lot). Les paragraphes suivants expliquent que dans le cas de la subdivisions en sous lot , l'échantillonnage doit être représentatif de chaque sous lot. Les paragraphes 6.76 et 6.77 introduisent la notion d'échantillonnage simple (1 seul prélèvement de n unités) et d'échantillonnage multiple (plusieurs prélèvements de n unité).

On peut voir que l'échantillonnage n'a pas la même importance dans les BPF et dans les BPP.

En effet, comme évoqué plus haut, une ligne directrice ainsi que 3 articles sont entièrement dédiées à l'échantillonnage dans les BPF alors que dans les BPP, seulement deux articles le sont. Il n'est pas non plus dit que le personnel réalisant l'échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement doit recevoir une formation. Cependant, les BPF manquent parfois de clarté notamment en ce qui concerne le contenu de la formation du personnel réalisant l'échantillonnage. En effet, le texte cite les grands points à aborder dans la formation mais pas le niveau de qualification et d'expertise final exigé. Cette lacune pose deux problèmes majeurs : le premier c'est que la personne chargée de créer la formation peut

avoir des difficultés pour en décider et définir le contenu. La seconde qui découle de la première, c'est qu'il y aura probablement une hétérogénéité entre les différentes entreprises pharmaceutiques. De plus, du fait de cette imprécision dans les BPF, on peut imaginer que la formation créée soit trop superficielle et ne permette pas au préleveur d'avoir les connaissances suffisantes pour réaliser un échantillonnage correct. Or si l'échantillon prélevé n'est pas représentatif du lot reçu, toutes les analyses réalisées par la suite ne sont plus valables. De même, ce manque d'information concernant le niveau de formation exigée, pose un autre problème quand on réfléchit aux pratiques de délégation de prélèvement mise en place chez les fournisseurs d'une usine. Une délégation de prélèvement consiste à donner l'autorisation au fournisseur de faire le prélèvement lui-même au cours de sa production. L'échantillon ainsi prélevé est appelé échantillon fournisseur ou *customer sample*. Cette pratique permet de faire gagner du temps au client et lui évite un prélèvement à réception. Le *customer sample* est soit directement amené au laboratoire si le format le permet, c'est généralement le cas des articles de conditionnement imprimés, ou prélevé sur la palette identifiée *customer sample*. Compte tenu de la lacune concernant la formation des préleveurs dans les BPF, on peut imaginer que le fournisseur concerné par une délégation de prélèvement n'a pas formé son personnel de la même façon que son client et n'a pas forcément le même niveau d'exigence que lui. Cela peut donc poser des problèmes au niveau de représentativité du *customer sample*. Un moyen de contourner cette lacune des BPF, sera d'explicitier clairement le contenu de la formation souhaité dans le contrat qualité fournisseur.

Le point commun entre les deux textes est le contenu des procédures d'échantillonnage. Les BPP ne définissent pas ce qu'est une délégation de contrôle et une délégation de prélèvement. Néanmoins, cette absence est à mettre en parallèle avec les éléments abordés aux chapitres 3.3.1 et 3.3.2 de ce travail. En effet, nous avons que la majorité des catégories des matières premières bénéficient d'office d'une délégation de contrôle et de prélèvement. De ce fait, même si l'échantillonnage et le prélèvement des matières premières était mieux décrit, sur le terrain, il n'y aurait que peu de changement dans les pratiques des PUI. Concernant l'échantillonnage et le prélèvement des articles de conditionnement, cette lacune est un peu plus problématique puisqu'elle se cumule avec celles évoquées dans le chapitre 3.3.2. Au total, les PUI ne disposent que de très peu d'encadrement pour le contrôle des articles : les BPP ne mentionnant pas d'attendu en termes de spécification et ne précisant pas les

paramètres à prendre en compte pour s'assurer que les échantillons prélevés sont représentatifs du lot.

Bien que les BPP-CP accordent plus d'importance à l'échantillonnage et introduisent de nouvelles notions, elles ne comblent pas le vide relatif à l'échantillonnage des articles de conditionnement. Tout comme les BPP actuelles, elles ne donnent aucun paramètre sur lesquels se fonder pour s'assurer d'avoir un échantillon représentatif d'un lot d'article de conditionnement. Pour les matières premières ce vide peut de nouveau être contourné en n'ayant recours qu'à des fournisseurs bénéficiant d'office d'une délégation de contrôle et de prélèvement.

3.4. Contrôle de l'environnement de production et des utilités

Paragraphes comparés :

- BPF : 3.43, 4.29, 5.43, 6.3, 6.4, 6.7, 6.9, 6.23 et 9.3 de l'annexe 15
- BPP : 2.1, 2.3.4, 3.4.2.8
- BPP-CP : 3.4, 4.19, 6.4,6.11

Commentaires et analyse :

Le contrôle de l'environnement de production permet d'assurer la qualité optimale du produit fini.

Dès l'article 3.43, les BPF introduisent le contrôle de l'environnement et notamment celui des utilités. En effet, l'article précise que des seuils d'action associés à des mesures à prendre doivent exister pour les conduites d'eau. Il faut donc en plus faire des contrôles microbiologiques sur le réseau d'eau d'une usine pharmaceutique.

L'article 4.29 des BPF rappelle que des procédures, des rapports écrits et des enregistrements doivent être produit concernant la surveillance de l'environnement. Les contrôles environnementaux sont une nouvelle fois mentionnés au paragraphe 5.43 : « Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés ».

Toutefois, on peut noter que leur mise en œuvre et la nature précise des textes ne sont pas mentionnées. Un peu plus loin, il est évoqué que les conditions de production (donc l'environnement de production), doit être pris en compte lors de l'évaluation des produits finis.

De plus, l'article 6.7, ré insiste sur le fait que « les données concernant la surveillance de l'environnement (air, eau et autres utilités), lorsque cela s'impose » doivent être facilement accessible aux collaborateurs du contrôle qualité. Par ailleurs, il est rappelé que « le personnel du département de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever des échantillons ».

De même, les BPF conseillent de conserver les données relatives à cette surveillance. Enfin, conformément à l'article 6.23, les milieux de culture utilisés, entre autres pour la surveillance microbiologique des zones de production, doivent être contrôlés avant leur utilisation.

Enfin, le paragraphe 9.3 de l'annexe 15 (qualification et validation), explique que dans le cas où une analyse microbiologique des surfaces en salle propre est nécessaire, une validation sur la méthode de prélèvement doit être effectuée. Cette dernière doit démontrer que « les agents désinfectants n'ont pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes. »

Similairement aux BPF, les BPP énoncent que les conditions de production doivent être prises en compte lors de l'évaluation de la qualité de la préparation .

En outre l'article 2.3.4, relatifs aux contrôles réalisés, aborde le thème des contrôles environnementaux (« Les contrôles réalisés concernent [...] les préparations terminées et la surveillance de l'environnement »).

Cependant, il y a peu de détails donnés dans cet article. En effet, l'article mentionne brièvement le contrôle de l'air et des surfaces. Plus loin dans le texte, au paragraphe 3.2.4.8., les contrôles environnementaux sont de nouveau cités. Il dispose que des procédures doivent être établies pour «la surveillance de l'environnement (qualité de l'air, de l'eau, état des surfaces...) ». On peut noter que c'est le seul article où le contrôle de l'eau est abordé.

Dans les BPP-CP, la notion de contrôle environnemental est rapidement évoquée au paragraphe 3.4. En effet, ce dernier explique qu'il est nécessaire de mettre en place des programmes de contrôle pour les équipements de traitement d'air et d'eau.

Au paragraphe 4.19, similairement aux deux référentiels précédents, il est expliqué que des procédures doivent être mise en place (en fonction de la classe de la zone et de la nature des préparations réalisées) pour la surveillance de l'environnement. Dans la même ligné, l'article 6.4 dispose que les contrôles de l'environnement (air, surfaces, eau) peuvent être mis en œuvre pour assurer la qualité des préparations pharmaceutiques terminées.

Enfin, l'article 6.11 insiste sur le fait que pour le contrôle de l'environnement, des référentiels adaptés doivent être utilisé. Même si les critères à satisfaire pour être considéré comme

adapté ne sont pas mentionnés, une note en bas de page précise qu'au moment de la rédaction du guide, les normes ISO 14644 et NF ISO 14698 le sont.

Le contrôle de l'environnement n'est pas très détaillé dans les BPF. On comprend qu'il faut assurer une surveillance microbiologie de l'eau utilisé en production mais aucune directive supplémentaire n'est mentionnée. Le département du contrôle qualité est donc libre de fixer ses propres spécifications et ses propres fréquences de contrôle. Le contrôle de l'air et des surfaces est encore moins détaillé, puisque les BPF énoncent qu'il faut les surveiller « quand » cela s'impose mais sans préciser les situations où justement cela s'imposerait. Toutefois, et c'est le seul texte où cela est mentionné, les milieux de culture utilisés pour la surveillance microbiologique de l'environnement doivent être testé à réception, dans l'objectif d'éviter un contrôle faussement négatif. Enfin une seule indication est donnée dans l'annexe relative à la validation des méthodes. En effet, l'article 9.3 de l'annexe 15 précise qu'en cas d'analyse microbiologique des surfaces, une validation de la méthode de prélèvement doit être effectuée pour montrer que les désinfectants n'ont pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.

De même, les BPP ne donnent guère plus de précision sur les contrôles environnementaux dans le cadre des préparation non stériles. On peut par exemple noter l'absence d'annexe dédiée aux spécifications des contrôles environnementaux contrairement aux matières premières par exemple. Il n'est pas non plus demandé de contrôler les milieux de culture à réception. On peut donc se demander comment les PUI s'assurent qu'elles ne rendent pas des contrôles environnementaux faussement négatif.

Les BPP-CP sont plus rigoureuses sur l'encadrement du contrôle environnemental puisqu'elles imposent de se conformer à des référentiels qui sont clairement cités. Ces derniers étant exigeant et complet, il est plus facile de s'en servir comme référence opposable lors d'une inspection. La norme NF EN 17141 n'est pas citée, mais cela peut s'expliquer par le fait qu'elle est en vigueur depuis août 2020, donc à *posteriori* de la diffusion des BPP-CP.

Au contraire dans les BPF, rien n'impose aux industries de suivre ces référentiels (hors médicament stériles), il est donc plus difficile d'opposer une base réglementaire si les contrôles environnementaux sont manifestement mal planifiés ou mal réalisés. Des directives

claires permettraient de standardiser les attendus des inspecteurs de l'ANSM et ainsi garantirait une égalité de traitement lors des inspections.

3.5. Contrôle des produits en cours de production, des produits finis et étude de stabilités

3.5.1. Contrôles des produits en cours de production et des produits finis

Paragraphes comparés :

- BPF : 4.15, 4.16, 5.5, 5.12, 5.13, 5.43, 5.63,5.64, 5.69, 6.3, 6.12 et 6.18
- BPP : 1.3.5., 1.5.1, 3.4.2.5, 2.3.4.et A.3.
- BPP-CP : 5.51, 5.69 ,5.70, 6.57 à 6.63

Commentaires et analyse :

Le contrôle des produits en cours de production et des produits finis est la dernière étape de contrôle avant l'administration au patient. De ce fait c'est une étape particulièrement critique. On parle de contrôle en ligne quand ces derniers ont lieu directement sur la ligne de production, par exemple un contrôle de la dureté d'un comprimé pour ajuster le réglage de la presse. On parle de contrôle en cours de production quand des contrôles sont nécessaires pour passer d'une étape à une autre en production. C'est par exemple le cas du mirage (inspection visuelle) d'ampoule remplies avant de les conditionner (mise en étui avec notice).

Concernant les contrôles en cours de production, les BPF ne donnent pas de directives précises. En effet, le paragraphe 5.43, se contente d'énoncer « Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés. », sans pour autant expliciter la mise en œuvre et la périodicité de ces contrôles.

Toutefois, le paragraphe 6.18 indique que « Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, doivent être réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité ». C'est donc bien le département du contrôle qualité qui assume la responsabilité de ces contrôles

Concernant les spécifications des produits en cours de production, elles doivent être établies pour les opérations critiques mais aussi si ces produits semi-finis sont destinés à la vente. Toutefois, aucune liste précise des contrôles attendus n'est donnée. Cependant « ces spécifications doivent être comparables, selon le cas, à celles des matières premières ou des produits finis » (cf article 4.15.)

Concernant les contrôles sur les produits finis, les paragraphes 5.63 et 5.64 précisent que les médicaments doivent être mis en quarantaine, le temps que le contrôle qualité puisse réaliser les analyses à caractère libératoire. Ces deux paragraphes sont à mettre en parallèle avec les paragraphes 5.5, 5.12 et 5.13. Ces derniers expliquent que les produits finis doivent être mis en quarantaine immédiatement après leur fabrication et doivent être clairement étiqueté comme tel.

La lecture du paragraphe 6.3 permet de commencer à cerner les attendus en matière de contrôle libératoire. Il est écrit que l'évaluation finale de la qualité des produits fini doit prendre en compte « l'ensemble des éléments pertinents » notamment « les résultats des contrôles en cours de fabrication », « la conformité aux spécifications du produit fini » et « l'examen du conditionnement final. ». Les contrôles réalisés sur les produits finis et les spécifications associés sont décrits dans le paragraphe 4.16 :

- « a) le nom désignant le produit et, le cas échéant, à son numéro de code interne ;
- b) la formule ;
- c) une description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement ;
- d) des instructions d'échantillonnage et de contrôle ;
- e) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- f) les conditions de stockage et, le cas échéant, à toute précaution particulière de manipulation;
- g) la date de péremption. »

Ces contrôles ont donc une place importante dans le processus de fabrication d'un médicament.

Enfin, l'article 5.69 indique que la nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires, dans le cadre d'un retraitement ou sur un produit fini dans lequel un produit récupéré a été incorporé, doit être prise en considération par le département du contrôle qualité.

Dans les BPP, les contrôles en cours de productions sont brièvement mentionnés à l'article 1.3.5 (« . Chaque fois que cela est nécessaire, un contrôle en cours permet de garantir le bon déroulement des opérations »). Il est également dit que le statut de la préparation doit être indiqué sur cette dernière. Le paragraphe 1.5.1 relatif aux préparations terminées est sensiblement identique à ceux disponibles dans les BPF. Il est également précisé que les préparations en attentes de contrôle doivent clairement être identifiées comme tel.

Le paragraphe 2.3.4 décrit de manière exhaustive les contrôles à réaliser sur une préparation terminée :

- « Des contrôles physico-chimique [...] préparations terminées soumises à échantillothèque (selon les conditions définies au chapitre 1.5.6.)
- Des contrôles microbiologiques mentionnés par la pharmacopée pour les formes stériles et lorsque cela est nécessaire
- les contrôles galéniques mentionnés par la pharmacopée pour les différentes formes pharmaceutiques des préparations terminées ;
- tout autre contrôle possible rendu nécessaire par le caractère de la préparation terminée, notamment la teneur en substance(s) active(s) ;
- le contrôle du conditionnement et de l'étiquetage de la préparation terminée »

Enfin, le paragraphe 3.4.2.5 renvoie vers l'annexe A3. Dans cette dernière on trouve la liste des spécifications auxquelles doit répondre une préparation terminée. Ce sont :

- l'identification de la préparation (dénomination, forme pharmaceutique, dosage en substance(s) active(s)) ;
- la composition qualitative et quantitative ;
- les références des matières premières (cf. spécifications des matières premières) ;
- les caractéristiques du conditionnement ;
- le nombre d'unités préparées par lot ;

- .les instructions d'échantillonnage et de contrôle avec les limites d'acceptation ou la référence des procédures correspondantes ;
- les conditions et les précautions éventuelles de conservation ;
- la durée de conservation ;
- les conditions d'utilisation et la voie d'administration ;
- l'ensemble des données ou références bibliographiques qui ont déterminé la faisabilité de la préparation.

Les BPP-PC mentionnent les contrôles en cours de production au paragraphe 5.51 (« Les contrôles en cours de préparation [...] qui ont été définis dans le dossier de préparation (cf. Annexe II partie 3) sont effectués et enregistrés.». L'annexe II partie 3, est un guide d'établissement des spécifications.

Concernant les contrôles sur les préparations terminées, les BPP-PC laissent la possibilité à la personne responsable du contrôle de réaliser des contrôles supplémentaires, si elle estime que cela est nécessaire. Dans cette version des BPP, la liste des contrôles à effectuer est également décrite de manière exhaustive (paragraphe 6.57).

« Les contrôles comprennent :

- les paramètres critiques du procédé de préparation nécessitant éventuellement des contrôles intermédiaires ;
- les aspects pharmacotechniques ;
- les aspects physico-chimiques ;
- les aspects microbiologiques, le cas échéant
- les systèmes d'enregistrement (chromatogrammes, vidéo...) ;
- la conformité de l'étiquetage ;
- l'adéquation entre la prescription et l'étiquetage de la préparation terminée »

Il est aussi précisé que les contrôles à effectuer sont fonction de l'analyse de risque préalable à la réalisation de la préparation. Cette liste doit se fonder sur les critères suivants :

- Stockage possible de la préparation
- Lot destiné à un seul patient

- Forme pharmaceutique réalisée
- Opération pharmaceutique nécessaire à la réalisation de la préparation
- Taille du lot
- Caractère destructif du contrôle

Les paragraphes 6.61 et 6.62 précisent que le contrôle d'uniformité de masse est attendu pour les préparations unitaires, et que si le lot de préparation est destiné à plus de 10 patients, un essai d'uniformité de teneur est exigé.

Enfin le paragraphe 6.63 précise que si un des contrôles n'est pas réalisé, cette absence doit être justifié et argumentée.

Une des premières choses que l'on peut remarquer, c'est qu'il y a peu d'indication sur les contrôles en cours de production, et cela dans les deux versions des BPP tout comme les BPF. Le département du contrôle qualité est donc libre de réaliser les contrôles qu'il souhaite sur les opérations qu'il souhaite, à partir du moment où il les considère comme critique. Une nouvelle fois les textes gagneraient à être plus clairs, pour s'assurer que les inspecteurs de l'ANSM et de l'ARS ont bien la même notion de criticité que les collaborateurs du contrôle qualité.

Un autre point marquant est la manière dont sont présentées les spécifications dans les BPF. En effet, elles sont très théoriques puisqu'on parle de caractéristique qualitative et quantitative sans plus de précision. Au contraire les BPP sont beaucoup plus pratiques puisqu'elles listent les grandes catégories des contrôles attendues (physico-chimie, microbiologie...). Toutefois, on peut noter que toutes les préparations magistrales (puisque elles n'ont pas soumise à échantillothèque, cf 1.5.6) ne sont soumises à une exigence de réalisation de contrôles physico-chimiques. Cette disposition est quelque peu risquée, notamment pour des préparations où le contrôle du pH est primordial (comme les injectables ou les collyres).

Les BPP-CP conservent le caractère pratique des BPP. On peut aussi noter que le contrôle physico-chimique est obligatoire pour toutes les préparations. De plus, il est précisé que les contrôles comprennent les systèmes d'enregistrement tel que les chromatogrammes ou les vidéos. Enfin, elles imposent que la non réalisation d'un contrôle doit être justifiée et argumentée. Cette disposition, bien qu'elle puisse paraître lourde sur le plan administratif, est

nécessaire pour démontrer la bonne foi du département du contrôle qualité (la non réalisation n'est pas un oubli ou le résultat d'un manque de moyen), et peut aussi servir d'outils de communication pour les collaborateurs (se souvenir 10 ans après la prise de décision pourquoi le contrôle n'est pas fait).

Cependant deux points peuvent être sujet à discussion : la vérification entre l'adéquation de la préparation et de la prescription ainsi que la limite de 10 patients pour réaliser un essai de teneur. En effet, dans le cas de préparation hospitalières (donc préparées à l'avance sans prescription), la PUI ne peut pas prévoir combien de patient bénéficieront du lot. Il sera donc difficile d'anticiper le seuil de 10 patients dans la planification des contrôles. Il serait aussi intéressant de savoir pourquoi et surtout comment ce seuil a été fixé.

3.5.2. Echantillothèque et études de stabilités

Paragraphes comparés :

- BPF : 6.26 à 6.36 et 1 à 8 de l'annexe 19
- BPP : 1.5.2., 1.5.6 et 2.3.2.3
- BPP-CP : 6.41, 6.64.6.45, 6.50, 6.64 à 6.68, 6.84,6.85

Commentaires et analyse :

L'échantillothèque peut s'apparenter à une bibliothèque où un ou plusieurs exemplaires des échantillons sont conservés. Généralement les échantillons sont conservés jusqu'après leur date de péremption et sont utilisés pour pouvoir réaliser des investigations sur demande des autorité (ANSM, ARS ou la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes).

Les études de stabilités quant à elles servent à confirmer la date de péremption du produit fini. Les produits finis sont placés dans des enceintes climatiques avec une température et une hygrométrie différente, et sortie périodiquement pour réanalyse.

Dans les BPF, le programme de stabilité fait l'objet de 10 articles. Le principe et l'objectif de ce programme sont décrit aux paragraphe 6.26.et 6.27. L'objectif est de suivre l'évolution du

produit après sa commercialisation afin de détecter « tout problème de stabilité (par exemple: tout changement du taux des impuretés ou du profil de dissolution) relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final. ». Pour cela, le produit est surveillé pendant toute sa durée de validité et il est vérifié qu'il reste toujours conforme aux spécifications définies.

Ce programme concerne aussi bien les produits finis que les produits semi fini. Le protocole de stabilité doit être écrit et les enceintes climatiques utilisées validées. Les paramètres pris en compte sont les suivants :

«

- le nombre de lot(s) par dosage et les différentes tailles de lots, le cas échéant ;
- les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques, microbiologiques et biologiques ;
- les critères d'acceptation ;
- les références aux méthodes de contrôle ;
- la description du/des système(s) de fermeture des contenants ;
- les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses) ;
- la description des conditions de stockage (les conditions ICH/VICH normalisées pour les essais à long terme, compatibles avec l'étiquetage du produit, doivent être utilisées) ;
- tout autre paramètre spécifique du médicament. »

Le protocole de stabilité est généralement celui décrit dans le dossier d'AMM, s'il est différent, cela doit être justifié. De plus, le suivi des stabilités est la source d'une analyse de tendance. Quand un résultat est hors tendance (ou hors spécification), une investigation doit être initiée. Une analyse de tendance consiste à suivre les résultats d'une analyse sur une période ou un nombre d'échantillon donné. Cela permet de repérer le plus tôt possible toute déviation d'un processus (avant d'être hors spécification).

Concernant la mise en échantillothèque des échantillons, conformément au paragraphe 3.1 de l'annexe 19 (échantillon de référence et échantillon modèle), des échantillons de référence et échantillon modèles doivent être prélevés sur chaque lot de matières premières, articles de conditionnement et produit finis.

Dans cette annexe les définitions d'échantillons de référence et d'échantillon modèle sont les suivantes :

« Echantillon de référence : échantillon d'un lot de matière première, d'article de conditionnement ou de produit fini, conservé pour être analysé en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné. Quand leur stabilité le permet, des échantillons de référence des étapes intermédiaires critiques (par exemple celles nécessitant un contrôle analytique et une libération) ou des produits intermédiaires qui ne sont pas restés sous le contrôle effectif du fabricant (par exemple au cours du transport), doivent également être conservés.

Echantillon modèle : échantillon de produit fini dans son conditionnement final. Il est conservé pour identification, par exemple de la présentation, du conditionnement, de l'étiquetage, de la notice, du numéro de lot, de la date de péremption, en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné. Dans des circonstances exceptionnelles, par exemple dans le cas où de petites quantités de produit sont conditionnées pour différentes destinations, ou dans le cas de produits très onéreux, cette exigence peut être satisfaite sans la détention d'échantillons supplémentaires. »

Dans le cas des produits finis, il est probable que l'échantillon modèle et l'échantillon de référence se présentent sous la même forme, dans ce cas les deux termes sont interchangeables.

Les produits finis doivent être conservés jusqu'à un an après leur date de péremption tandis que les matières premières doivent être conservées jusqu'à deux ans après la date de péremption du produit fini dans lequel elles ont été utilisées. Concernant les articles de conditionnement, ils doivent être conservés pendant toute la durée de vie du produit fini dans lequel ils ont été utilisés.

La taille de l'échantillon doit être suffisamment grande pour permettre de réaliser au moins deux fois l'analyse complète présentée dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. L'échantillon doit bien sûr être représentatif de l'ensemble du lot.

Les analyses sur ces doivent être réalisés dans l'établissement pharmaceutique qui met en œuvre les matières premières. Il en est de même pour les fabricants de produits fini.

La conservation de ces échantillons est capitale car elle permet d'assurer la « traçabilité du lot de produit fini ou du lot de matière première » et de réaliser les analyses demandées « dans

le cadre d'une réclamation relative à la qualité d'un produit, d'une enquête relative à la conformité du produit à l'autorisation de mise sur le marché, à l'étiquetage ou au conditionnement, ou à un signalement de pharmacovigilance ».

Dans les BPP, l'article 1.5.2 explique que les études de stabilités permettent de définir la date limite d'utilisation. Aucune précision supplémentaire n'est donnée à leur sujet.

C'est au paragraphe 1.5.6 que les attendus en matière d'échantillothèque sont décrits.

Pour les matières premières de catégorie c et d (cf chapitre 3.3.1), il est nécessaire de conserver un échantillon de chaque lot, jusqu'à un an après la date de péremption de la matière première. La quantité à conserver n'est pas précisée. Cette règle est également valable dans le cas où le fournisseur ne délivre pas de certificat d'analyse ou si le contenant ne dispose pas de système d'inviolabilité.

Concernant les préparations terminées, un échantillon de chaque préparation doit être conservé pendant au moins un an après la date de péremption. La quantité conservée doit permettre « de réaliser au moins une analyse complète ». Cependant, la définition de l'expression « analyse complète » relative aux préparations terminées, n'est donnée nulle part dans ce guide.

Si le lot de préparation n'est destiné qu'à un seul patient, alors il n'est pas nécessaire de conserver un échantillon en échantillothèque.

Les entrées et sorties d'échantillons dans l'échantillothèque doivent faire l'objet d'un enregistrement. Dans le cas d'une sortie d'échantillons, le motif de sortie doit également apparaître sur l'enregistrement. Les annexes 10-1 et 10-2 décrivent de manière exhaustive, les informations devant être noté sur le registre.

Dans les BPP-PC, les règles concernant la mise en échantillothèque sont sensiblement les mêmes. En effet, la mise en échantillothèque est obligatoire uniquement pour les MPUP de 3^{ème} catégorie (cf. article 6.50). Mais aucune quantité n'est précisé.

Concernant la quantité à conserver pour les préparations terminées, l'article 6.64 dispose que la quantité minimale conservée doit permettre de réaliser « au moins l'analyse complète décrite dans la procédure de contrôle ». Ensuite, l'article 6.65 explique que dans le cas où la préparation est destinée à un seul patient la mise en échantillothèque n'est pas obligatoire.

La gestion de l'échantillothèque est abordée à l'article 6.67. Ce dernier fait mention d'un registre permettant de suivre les entrées et sorties des échantillons. Cependant, il n'est plus précisé les informations devant être enregistrées dans ce registre. Néanmoins, les données devant apparaître sur l'échantillon sont indiquées. Ce sont : « le numéro de lot, la date d'échantillonnage, la date limite d'utilisation, le numéro d'enregistrement dans l'échantillothèque et la mention « Ne pas dispenser », ou via un code traçable à l'ensemble de ces informations. ».

Concernant les analyses à réaliser pour les études de stabilité, des indications sont données aux articles 6.84 et 6.85. Elles doivent permettre la quantification de la substance active et des produits de dégradation. Ces méthodes d'analyse doivent faire l'objet d'une validation (voir paragraphe 3.4.1 de cette thèse). Enfin la stabilité microbiologique concerne l'ensemble des préparations. Les analyses effectuées ont pour « objectif de démontrer au cours du temps le maintien de la qualité microbiologique » conformément avec les monographies de la Pharmacopée Européenne

Enfin, On peut remarquer que la mention de suivi de tendance n'apparaît dans aucune des deux versions des BPP.

Concernant les échantillons devant être mis à l'échantillothèque, on peut noter plusieurs différences entre les BPP et les BPF. Premièrement, les industries sont tenues de conserver la quantité suffisante pour réaliser deux fois l'ensemble des analyses alors que la quantité demandée aux PUI est, au mieux floue, au pire inexistante. On peut quand même noter qu'il y a une petite amélioration dans les BPP-CP. En effet, elles renvoient directement à la procédure de contrôle des préparations terminées pour calculer la quantité à conserver en échantillothèque. Il faudrait tout de même donner une quantité précise pour les MPUP et définir l'expression analyse complète.

Deuxièmement, dans les BPP la mise en échantillothèque n'est nécessaire que pour les matières premières de catégorie c et d, on peut donc déduire que dans le cas de matières premières de catégories a et b, la responsabilité de mise en échantillothèque repose sur le fabricant. A l'inverse, les BPF imposent que cette tâche soit réalisée par le site mettant en œuvre les matières premières.

Troisièmement, et dans les deux versions des BPP, les préparations magistrales sont exemptées de mise à l'échantillothèque. Or ce n'est pas parce qu'une préparation est destinée qu'un seul patient qu'il ne peut pas y avoir de réclamation à son sujet. On pourrait imaginer une règle qui dirait que dans le cas d'une préparation magistrale, il faut doubler les quantités de matières premières mises en œuvre pour réaliser une préparation supplémentaire qui ira à l'échantillothèque (mais cela ne serait pas forcément réalisable pour toutes les préparations, par exemple pour des histoires de disponibilité des matières premières). En outre, la durée de conservation des matières premières en échantillothèque n'est pas la même dans les deux textes. Dans l'industrie pharmaceutique, il est nécessaire de conserver les matières premières deux ans après péremption du lot de produit finis dans lequel elles ont été mises en œuvre. Dans les PUI, il faut conserver les MPUP un an après leur date de péremption. Cette disposition paraît plus logique. En effet, le bon sens voudrait que le lot de produit fini ait une date de péremption égale ou inférieure à la matière première qui a la date de péremption la plus courte. Il pourrait être intéressant de rajouter que pour les préparations à la stabilité courte (quelques jours par exemple), il n'est pas nécessaire de les mettre en échantillothèque. En effet, s'il y a une réclamation sur ce type de préparation, le temps que l'information remonte à la PUI concernée, la préparation mise en échantillothèque sera probablement périmée et l'analyse faite dessus ne sera donc probablement pas interprétable.

Quatrièmement, les BPF est le seul texte à préciser que les échantillons mis à l'échantillothèque doivent être représentatifs du lot fabriqué. De ce fait, un tel vide dans les deux versions des BPP, est une brèche qui permet aux PUI, volontairement ou involontairement de sélectionner les échantillons à mettre en échantillothèque. Et ainsi, il est possible d'écarter des unités touchées par un problème de fabrication par exemple.

Cinquièmement, les BPP expliquent qu'il est nécessaire de tenir un registre d'entrée/sortie de l'échantillothèque. Aucune disposition de ce type n'est imposée dans les BPF. Ce vide pourrait donc laisser entendre qu'il n'est pas nécessaire de suivre les échantillons en échantillothèque. Ces échantillons pourtant indispensables pourraient donc facilement se perdre.

Enfin, dans les deux versions des BPP, il n'y a aucune directive concernant la mise en échantillothèque des articles de conditionnement. Des dispositions plus claires pourraient aider les deux types de structure à savoir combien de temps conserver les échantillons ou à savoir si cette responsabilité incombe au fournisseur.

Concernant les études de stabilité, on voit clairement que l'objectif n'est pas le même dans les industries pharmaceutiques et dans les PUI. En effet, en lisant les BPP on comprend que les études de stabilités servent uniquement à prédire la durée et les conditions de conservation de la préparation. Elles ne font pas partie d'un programme et la stabilité d'une préparation n'a pas l'air d'être réévalué périodiquement. Au contraire, la stabilité des lots est beaucoup plus surveillée et encadrée par les BPF, ainsi chaque lot doit être réanalysé périodiquement pour confirmer la date de péremption et la stabilité du lot. Les lots sont placés dans plusieurs conditions climatiques différentes alors que ce point n'est pas mentionné dans les deux versions des BPP. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les préparations réalisées par un hôpital sont destinées aux patients d'une même zone géographique ou à minima à un patient résident en France. Il n'est donc pas utile de vérifier la stabilité d'un produit dans des conditions de chaleurs extrêmes par exemple. Néanmoins, vérifier la stabilité d'une préparation sensible aux extrusions de températures pourrait parfois être utile. Cela permettrait aussi de s'assurer que la DLU donnée est bien la bonne

3.6. Méthode d'analyses, réactifs et substance de références

3.6.1. Validation des méthodes d'analyse

La validation d'une méthode d'analyse consiste à apporter la preuve scientifique documentée, que la mise en œuvre de cette méthode permet réellement d'atteindre de manière reproductible les résultats escomptés.

Paragraphes comparés :

- BPF : 6.15 et partie 9 de l'annexe 15
- BPP : 1.1.12., 2.2., 2.3.3
- BPP-CP : 6.5 à 6.10 des BPP-CP

Commentaires et analyse

Selon l'article 6.15 des BPF, toute méthode analytique doit être validée. De plus, l'ensemble des contrôles décrits dans le dossier d'AMM doit être réalisé en suivant les méthodes qui ont été approuvées. Cependant la majorité des directives concernant la validation des méthodes d'analyses sont décrites dans la partie 9 l'annexe 15 (QUALIFICATION ET VALIDATION).

Concernant les méthodes d'analyse permettant de valider un nettoyage, ces dernières doivent « être validées avec une limite de détection et de quantification appropriée »

L'article 9.2 précise que les méthodes d'analyse utilisées pour le contrôle microbiologique des produits doivent être validées pour « confirmer que le produit n'a pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes. ».

En parallèle, la direction la direction européenne de la qualité du médicament et des produits de santé (EDQM, organisme qui entre autres édite la pharmacopée européenne) précise que(13) : « . Les procédures analytiques décrites dans les monographies ont été validées [..]. Sauf indication contraire dans la monographie, l'utilisateur n'est pas tenu d'effectuer une validation de ces procédures. Lors de l'implémentation d'une procédure analytique de la Ph. Eur., [..] En d'autres termes, il revient à l'utilisateur de transférer la procédure correctement. »

Remarque : L'absence de revalidation d'une monographie de la pharmacopée européenne est aussi applicable aux PUI.

Le caractère obligatoire de la validation des méthodes de contrôle est mentionné dans un premier temps à l'article 1.1.12 des BPP. Il est d'ailleurs précisé que cette étape doit être faite avant la mise en œuvre de la méthode et qu'en cas de changement de cette dernière, une revalidation doit avoir lieu. Par ailleurs, la validation des méthodes d'analyses fait partie des exigences fondamentales des BPP. En effet, cette instruction apparaît dans l'article 2.2 des BPP (exigences fondamentales du chapitre 2 relatif aux contrôles). L'article 2.3.3 rappelle cette nécessité.

Les BPP-CP décrivent de manière beaucoup plus claire et exhaustive les attendus en matière de validation analytique. En effet, les référentiels à utiliser sont mentionnés par ordre de priorité. Ce sont : la Pharmacopée Européenne (monographies générales, monographies spécifiques et prescriptions générales) et la Pharmacopée Française et en particulier le Formulaire national. Ces 2 référentiels sont obligatoires, conformément aux articles (Cf. articles L5121-6 et R. 5112-2 du CSP). En parallèle, l'article 6.9 indique clairement que les méthodes issues de ces référentiels ne nécessitent pas de validation interne puisqu'elles le sont déjà. Dans le cas où il serait nécessaire de développer une méthode interne, cette dernière doit être validée selon l'ICH Q2.

Les BPF comme les BPP apportent peu de directives pratiques en termes de validation de méthode analytique. Elles disent seulement que la validation d'une méthode est obligatoire avant sa mise en œuvre, sauf si elle est tirée d'une monographie de la pharmacopée européenne. Cependant les méthodes de la pharmacopée européenne ne sont valables que pour la forme galénique décrite, en cas de changement d'excipient, il faut la revalider.

Les BPP-CP sont plus claires à ce sujet puisqu'elles disent clairement que dans le cadre du développement d'une méthode interne il faut suivre les recommandations de l'ICH Q2. L'ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of*

Pharmaceuticals for Human Use), indique que pour pouvoir déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché à l'international, il est nécessaire de respecter les *guidelines* de cette autorité réglementaire. De ce fait, toute industrie pharmaceutique vendant ces médicaments à l'international est tenue de suivre l'ICH Q2 pour valider une méthode d'analyse développée en interne. Néanmoins, si les BPF mentionnaient cette obligation et spécifiaient plus d'attendus en matière de validation de méthode analytique, cela permettrait de standardiser cette activité entre les différents sites de production pharmaceutique et ainsi participer à garantir une qualité équivalente d'une entreprise à une autre.

3.6.2. Substance de référence et réactifs utilisés

Paragraphe comparés :

- BPF : 6.19 à 6.22
- BPP : 2.3.3
- BPP-CP : 6.23 à 6.27,

Commentaires et analyse

Les substances de référence ou étalons de référence, sont des substances dont la composition et les propriétés exactes sont connues. Elles peuvent être utilisées pour calibrer un appareil ou pour servir de témoin lors d'une analyse d'identification. Elles sont généralement décrites dans les monographies des pharmacopées. Elles sont qualifiées de primaires lorsqu'elles sont achetées à un fournisseur extérieur et de secondaires quand il s'agit d'un échantillon contrôlé conforme au préalable.

Dans les BPF, le sujet est fait l'objet de 4 articles. Cependant, on peut noter l'absence de définition claire concernant les substances de référence. L'article 6.19 indique qu'une attention particulière doit être portée sur la qualité des réactifs et des substances de références. Des procédures doivent décrire leur préparation et leur contrôle. De plus, la fréquence des contrôles doit prendre en compte les données de stabilités disponibles.

En outre, le paragraphe 6.20, rappelle que « Les substances de référence doivent être appropriées à l'usage auquel elles sont destinées ». Les substances de références officielles issues d'une source officiellement reconnue doivent être utilisées en priorité. L'utilisation d'une substance de référence secondaire n'est possible que si la traçabilité par rapport à une substances de référence primaires a été démontrée. Cet article indique également qu'il est interdit de détourner l'usage d'une substance de référence officielle. En effet, il est uniquement possible de l'employer pour « l'objet défini dans la monographie correspondante , sauf autorisation contraire de la part de l'autorité nationale compétente. ». Concernant, l'identification et la traçabilité des réactifs et des substances de références, l'article 6.21 présente les informations devant apparaître sur le contenant. Il s'agit de la date de préparation, la date d'ouverture, la date de péremption, les conditions particulières de préparation ainsi que la signature de la personne qui a réalisé la préparation.

Enfin, l'article 6.22 ajoute que si nécessaire, la date de réception peut être indiqué sur le récipient. Il rappelle également que les conditions particulières de conservation doivent être respectées. L'article précise également que dans certain cas, une identification à réception (plus ou moins d'autres contrôles) peut s'avérer nécessaire. Toutefois ces cas particuliers ne sont pas mentionnés.

Contrairement aux BPF, un seul article des BPP, le 2.3.3, traite des substances de références et des réactifs utilisés pour les analyses. Néanmoins, les directives énoncées sont sensiblement les mêmes. L'article indique que « La préparation, l'étiquetage, la conservation et la périodicité de recontrôle des réactifs, des substances et matériaux de référence, des solutions titrées et des milieux de culture » doivent être procédurés. Les données devant être indiquées sur l'étiquette sont les suivantes : la date de leur préparation, l'identification de celui qui les a préparés et la date limite d'utilisation. Cependant, seul les réactifs instables et les milieux de culture sont concernés par la mention des conditions particulières de conservation et la date de péremption sur l'étiquette. Pour les solutions titrées la dernière date de titrage et le titre en cours doivent être indiqués.

Les BPP-PC consacrent 5 articles aux réactifs et aux étalons de références. Le premier d'entre eux, le 6.23, rappelle que les contrôles analytiques nécessitent l'utilisation d'étalons de référence. Ils peuvent être de différentes natures : spectres, substances ou matériaux.

De manière similaire aux BPF, l'article 6.24 insiste sur le fait que les étalons de références indiqués dans les méthodes de contrôle officielles doivent être utilisés préférentiellement à tout autre étalon. Tout comme dans les BPF, les BPP-PC indique qu'il est possible d'utiliser des étalons secondaires à la condition que ces derniers soient adaptés et qualifiés par rapport à un étalon primaire certifié officiel. Enfin, l'article 6.25 précise que les étalons de référence doivent posséder un dossier contenant le certificat d'origine de l'étalon ou les comptes-rendus d'analyse de qualification dans le cas d'un étalon secondaire.

Concernant les réactifs, conformément à l'article 6.26, leur mode de préparation doit être inscrit dans une procédure. Il en est de même que leurs étiquetages, leurs conditions de conservation, leur date limite de validité. Si besoin la périodicité du recontrôle et la méthode de qualification doit faire l'objet d'une procédure.

La première chose que l'on peut remarquer c'est que les définitions des termes « substance de référence », « substances de référence primaires » et « substance de référence secondaire » ne sont données dans les trois textes. Cette absence peut être préjudiciable pour le lecteur s'il est néophyte dans le domaine et rend la recherche d'information difficile.

On peut aussi remarquer que les exigences relatives à l'utilisation des substances de référence ne sont pas les mêmes dans BPF et les BPP. Par exemple les BPP ne donnent aucune précaution concernant le « détournement » des substances de référence. Elles ne précisent pas non plus qu'il est préférable s'utiliser des substances de référence primaires à des substances de références secondaires. Si des substances de référence secondaires sont utilisées, il n'est pas non plus demandé de démontrer leur équivalence avec des substances de référence secondaire.

Si les mentions obligatoires à apposer sur les substances de référence et les réactifs sont les mêmes dans les BPP et BPF, les BPP imposent de noter la date de péremption et les conditions de conservation uniquement pour les substances et réactifs instables ainsi que pour les milieux de culture. Cette disposition peut paraître un peu curieuse. En effet, à partir de quand décide-t-on qu'une substance est instable ? De plus, même si un réactif ou une substance de référence ont une DLU de dix ans après ouverture, il serait dommage de l'utiliser par inadvertance la 11^{ème} année simplement parce que la date de péremption n'est pas notée dessus.

Les BPP-CP comble une partie des vides présent dans les BPP. Elles sont même plus exigeantes et plus précises que les BPF. Tout d'abord, un nombre d'article plus important est consacré à ce sujet. Ensuite, même si une définition claire du terme « substance de référence » n'est pas donnée, le texte cite différent type de substance de référence en exemple. Cette disposition permet au lecteur du guide de mieux comprendre cette notion. De plus, elles obligent les PUI à utiliser des substances de référence primaires et à qualifier les secondaires quand le département du contrôle qualité y a recours. Elles vont même jusqu'à préciser les documents devant être présents dans leur dossier. Concernant les réactifs et les solutions titrés, les mentions à apposer sur le contenant sont les mêmes que celles prévues par les BPF. On remarque la disparition des exceptions faites par les BPP concernant la mention de la date de péremption et des conditions de conservation sur l'étiquette.

3.7. Transfert analytique et sous-traitance des analyses

3.7.1. Transfert des méthodes d'analyses

Paragraphes comparés

- BPF : 6.37 à 6.41
- Absence de paragraphe relatifs dans les BPP
- Absence de paragraphe relatifs dans les BPP-CP

Commentaires et analyse

Le transfert analytique a lieu quand une analyse initialement réalisée par un laboratoire A (laboratoire d'origine) est réalisée par un laboratoire B (laboratoire de transfert). Cette opération est encadrée par les articles 6.37 à 6.41 des BPF.

Dans un premier temps, et conformément à l'article 6.37, le laboratoire d'origine doit vérifier que la méthode de contrôle est bien identique à celle décrite dans l'AMM. Il faut également vérifier que la validation initiale est bien conforme aux ICH en vigueur (dans le cas présent, l'ICH Q2 principalement). Une revue des écarts doit être réalisée et une revalidation engagée si besoin. Une fois que le transfert est réalisable, ce dernier doit faire l'objet d'un protocole de transfert. L'article 6.39 décrit les éléments devant figurer de manière obligatoire dans le protocole. Il s'agit :

- De l'identification de l'analyse à effectuer et la ou les méthode(s) de contrôle à transférer;
- De l'identification des besoins de formation supplémentaires ;
- De l'identification des substances de référence et des échantillons à contrôler ;
- De l'identification de toute condition particulière de transport et de stockage des éléments de contrôle ;
- des critères d'acceptation, qui doivent être basés sur l'étude de validation actuelle de la méthodologie et conformément aux exigences ICH/VICH.

Enfin, les déviations à ce protocole doivent faire l'objet d'une investigation et cela avant la clôture du processus de transfert technique. Enfin, le rapport de transfert doit « documenter le résultat du processus de manière comparative et identifier les zones nécessitant une nouvelle validation de la méthode de contrôle, le cas échéant ». Si besoin, certaines exigences européennes spécifiques peuvent être prise en compte lors du transfert (ex : la spectrométrie proche infrarouge)

Aucun paragraphe relatif aux transferts analytique n'ont été trouvé dans les BPP et les BPP-PC.

Le transfert analytique n'est pas règlementé dans les BPP. Dans la mesure où une PUI peut être amenée à contrôler une large diversité de préparation, cela n'est guère surprenant. De même si une PUI A décide d'utiliser une méthode d'analyse d'une PUI B, on peut imaginer que l'implantation de la nouvelle méthode d'analyse passera par une étape de validation, dans la mesure où chaque nouvelle méthode de contrôle doit être validée avant sa mise en œuvre, tel que décrit au chapitre 3.4.1. de cette thèse. Cette absence d'encadrement n'est donc pas problématique. Dans l'industrie le transfert de méthode analytique à souvent lieu quand une entreprise A rachète des médicaments à une entreprise B. Il faut donc s'assurer que toutes les méthodes décrites dans le dossier d'AMM sont bien faisable dans un des sites de production du laboratoire acheteur.

3.7.2. Externalisation des activités

Paragraphe comparés

- BPF : ensemble du chapitre 7 « activités externalisées »
- BPP : 5.1 et 5.3
- BPP-CP : 7.1, 7.2, 7.8, 7.9, 7.11, 7.24, 7.25, 7.30 à 7.34

Commentaires et analyses

La sous-traitance désigne le fait de confier sous son contrôle et sa responsabilité à une autre entité, tout ou une partie de l'exécution des analyses qui sont à sa charge. Cette pratique est

courante dans l'industrie dans la mesure où tous les laboratoires de contrôle qualité ne disposent pas forcément de tous les équipements nécessaires pour réaliser leurs analyses.

Dans les BPF, le chapitre 7 (activités externalisées) encadre cette pratique. Néanmoins, aucun article n'est spécifique à la sous-traitance des analyses. Le principe de ce chapitre rappelle d'ailleurs que « toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante. ». De plus, il oblige les deux parties (donneur d'ordre et sous-traitant) à établir un contrat couvrant les activités externalisées et les dispositions techniques prises à leur sujet. Les responsabilités de chacun et le processus de communication doivent y être décrits et ce dernier doit être rédigé par des personnes compétentes, c'est-à-dire possédant les connaissances appropriées en matière de sous-traitance et dans les BPF (cf 7.14).

L'article 7.4 précise que le système qualité du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue des activités externalisées. L'article dispose également que la responsabilité finale de la maîtrise des activités externalisées incombe au donneur d'ordre. En outre, l'article 7.5 rappelle qu'avant d'externaliser ces activités, le donneur d'ordre doit s'assurer de « la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées ». Il a également la responsabilité de s'assurer par le biais du contrat, que les principes et annexes des BPF sont respectés par le sous-traitant. De son côté, et conformément à l'article 7.6, le donneur d'ordre s'engage à fournir au sous-traitant toutes les « les informations et connaissances nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat, conformément aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné ». En parallèle, les articles 7.7 et 7.8 imposent que le donneur d'ordre surveille et évalue la performance du sous-traitant et notamment le respect des BPF et de l'AMM. Concernant les obligations du sous-traitant, il lui est interdit de sous-traiter une activité qui lui a déjà été sous-traitée (cf article 7.11). L'article 7.13 est l'un des seuls à mentionner la sous-traitance des analyses. En effet, il dispose que « les activités externalisées, y compris la sous-traitance d'analyses, peuvent être amenées à être inspectées par les autorités ».

Concernant le contrat, l'article 7.14 précise que ce dernier doit être conforme à la réglementation en vigueur et au dossier d'autorisation de mise sur le marché. En complément, l'article 7.15 impose que le contrat explique clairement qui réalise chaque étape de l'activité externalisée, dans le cas du contrôle de la qualité, cela concerne les contrôles en cours de fabrication, l'échantillonnage et l'analyse. L'article 7.16 précise que tous les enregistrements relatifs à l'analyse et aux échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à sa disposition. Enfin, le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'aller auditer son sous-traitant.

Dans les BPP, c'est le chapitre 5 qui aborde le sujet de la sous-traitance. De plus, un article (le 5.3) est dédié à la sous-traitance des analyses. L'article 5.1 (principe) rappelle que les contrats de sous-traitance doivent respecter le code de santé publique et en particulier les articles : L. 5121-1, L.5126-2 et R.5126-10. De plus, le contrat de sous-traitance doit comporter une annexe technique. Concernant les contrôles à effectuer, cette annexe doit préciser : « les délais de réalisation, l'émission d'un certificat d'analyse daté et signé du responsable à l'en-tête de l'établissement réalisant les contrôles ». Des procédures décrivant les instructions de contrôle doivent être rédigées, connues et approuvées par le co-contractant. Le donneur d'ordre doit avoir accès à l'ensemble du système documentaire de son prestataire. En outre, « Le pharmacien veille à ce que son prestataire dispose d'un système d'assurance de la qualité permettant de lui garantir » que les BPP sont respectées. Enfin, le prestataire fournit au pharmacien bénéficiaire la garantie qu'il a mis en place un tel système d'assurance de la qualité.

L'article 5.3 aborde les cas où la sous-traitance des contrôles est justifiée. Il peut s'agir de cas où la PUI ne dispose pas des équipements nécessaires pour réaliser les analyses requises ou bien d'un manque de compétence. Dans le cas où la PUI d'origine sous traite la totalité des contrôles, le pharmacien donneur d'ordre doit fournir à son prestataire « la totalité des éléments en sa possession concernant la formule et les conditions de préparation ». Dans le cas d'une sous-traitance partielle d'une préparation terminée, il lui fournit un échantillon représentatif de la préparation. S'il s'agit d'une sous-traitance partielle sur les matières premières, il doit lui fournir « un échantillon de chaque contenant de matière première accompagné du certificat d'analyse correspondant du fournisseur, ainsi que les résultats des

contrôles numériques et qualitatifs qu'il a lui-même réalisés, avec leurs spécifications, les méthodes d'analyses utilisées et une conclusion ». Le sous-traitant doit émettre un certificat d'analyse comportant les résultats des analyses accompagnés de leur spécification, et des méthodes d'analyses utilisées. Enfin, une conclusion sur la conformité du lot doit être rédigée, de plus, la personne responsable (chez le sous-traitant) doit dater et signer le certificat de conformité aux analyses. Même en cas de sous-traitance, le pharmacien donneur d'ordre reste responsable de la qualité des matières premières qu'il engage en production.

L'article 7.1 des BPP-CP rappelle également qu'un contrat de sous-traitance doit respecter les textes en vigueur et notamment les articles L. 5121-1, L. 5125-1, L. 5125-1-2, L. 5126-5, R. 5125-33-1, R. 5125-33-2, R. 5125-33-3, R. 5126-9, 8°, R. 5126-10 et R. 5126-10-1 du code de la santé publique. Les articles 7.8 et 7.9 précisent que le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant dispose bien des compétences pour réaliser les activités sous-traitées et qu'il est titulaire d'une autorisation correspondant aux opérations à effectuer. Le donneur d'ordre doit également vérifier que les tâches effectuées en sous-traitance l'ont été dans le respect des bonnes pratiques de préparations et des textes en vigueur. De plus et conformément à l'article 7.11, le donneur d'ordre est tenu de s'assurer que son prestataire dispose d'un système d'assurance de la qualité permettant de lui garantir que les BPP sont respectées.

Concernant le contrat entre les deux partis, ce dernier doit mentionner les responsabilités de chacun et les processus mis en œuvre lors de la réalisation des contrôles sur les MPUP des produits intermédiaires, des préparations terminées et des matériels de conditionnement.

La sous-traitance des contrôles est abordée de manière spécifique dans les articles 7.30 à 7.34.

Tout comme dans les BPP en vigueur, les BPP-CP exposent que le recours à la sous-traitance peut avoir lieu dans le cas où la PUI d'origine ne dispose pas du matériel et/ou des compétences nécessaires à la mise en œuvre d'une analyse. La distinction entre sous-traitance totale et partielle a presque disparue. Ainsi, le donneur d'ordre est toujours tenu de fournir l'ensemble des éléments relatif à la formule et aux conditions de préparation en cas de sous-traitance totale des contrôles, mais aucune obligation n'est décrite dans le cas de recours à une sous-traitance partielle. Enfin, et comme dans les BPP en vigueur, le prestataire doit fournir un certificat d'analyse mentionnant les résultats de ces dernières, associés à leur spécification et aux méthodes d'analyse mise en œuvre. Ce dernier doit toujours comporter

une conclusion relative à la conformité de l'échantillon et être daté et signé par le responsable des contrôles.

Une nouvelle fois, les BPF est le plus vague des trois textes en matière de sous-traitance analytique. En effet, comme évoqué plus haut aucun article n'est spécifiquement dédié à la sous-traitance analytique c'est donc au lecteur d'interpréter le texte et d'essayer de l'appliquer à son besoin. Le texte ne donne pas nous plus de précisions sur le caractère approprié de la définition de l'activité sous-traité, on peut donc imaginer que les pratiques et les exigences sont différentes entre les industries pharmaceutiques. De même, comment définit-on les compétences appropriées de la personne rédigeant le contrat ? Est ce qu'elle doit avoir des compétences en droit des contrats ? Une expertise en assurance qualité fournisseur ? Et qu'elle est le degré d'expertise exigé? Le donneur d'ordre doit s'assurer de l'aptitude et de la légalité du sous-traitant à réaliser les activités qui lui sont confiés mais aucun article du code la santé publique auquel le donneur d'ordre pourrait se référer n'est mentionné. Cependant, les BPF précisent que le contrat doit mentionner qui fait telle ou telle activité chez le sous-traitant, mais aucune disposition de ce type n'est prise par les BPP en vigueur. Ce type de mesure pourrait être utile car cela permettrait à la PUI donneuse d'ordre d'avoir plus de maîtrise sur les processus d'analyse de ces sous-traitant. Toutefois, les BPP-CP semblent corriger cette différence puisqu'elles demandent que le contrat stipule les responsabilités et les processus mis en œuvre pour réaliser les analyses.

Les BPP sont beaucoup plus précises que les BPF. En effet, elles listent un certain nombre d'éléments précis devant être présentent au contrat. Elles précisent également que le donneur d'ordre doit avoir accès à l'ensemble du système documentaire du sous-traitant. Cette disposition n'est pas énoncée clairement dans les BPF mais on peut imaginer qu'elle est incluse dans l'article qui permet au donneur d'ordre d'auditer son sous-traitant. En effet, lors d'un audit on peut penser que le refus de présenter un document à l'auditeur mettrait l'entreprise sous-traitante dans une situation délicate. Les BPP précisent également quel type d'échantillon doit être fourni dans tel ou tel cas, aucune disposition de ce type n'est présente dans les BPF. De même et cela dans les deux versions des BPP, une liste d'articles du Code de la Santé Publique auxquels les PUI donneuse d'ordre peuvent se référer pour évaluer la « légalité » de leurs sous-traitants est clairement mentionné. D'un côté cela est plus simple

lors de la rédaction d'un contrat, d'un côté les BPP n'évoluent pas aussi rapidement que la loi. On peut donc imaginer qu'au bout d'un certain temps, les BPP contiennent des articles de loi abrogés. Cela compliquerait la rédaction du contrat.

Concernant la responsabilité finale de la libération de la préparation ou du produit fini, les trois textes s'accordent sur le fait qu'elle incombe au donneur d'ordre. Toutefois cette disposition est mentionnée de manière subtile dans les BPF. De même, ils s'accordent sur le fait que le donneur d'ordre doit fournir au sous-traitant toutes les informations afin qu'il puisse honorer le contrat correctement. Enfin les trois textes expliquent clairement qu'il est de la responsabilité du donneur d'ordre de s'assurer que son sous-traitant respecte les BPP ou les BPF.

3.8. Dispositions particulières relatives aux médicaments et préparations stériles

Les médicaments et préparation stériles sont principalement des médicaments injectables ou des collyres ophtalmiques. Afin de pas mettre en danger le patient, il est indispensable que ces produits soient exempts de pathogènes ou de pyrogènes. Pour réussir à tenir cette obligation, il est nécessaire de fabriquer ou préparer ces produits dans un environnement de production qui est maîtrisé. Avant d'administrer le médicament ou la préparation au patient, une série de contrôle est également obligatoire afin de confirmer la stérilité du produit.

3.8.1 Surveillance environnementale

Paragraphes comparés

- BPF : Paragraphe 4 à 16 et 18 à 20 de la LD1 « fabrication des médicaments stériles »
- BPP : Paragraphes 6.4.1, 6.4.5, 6.4.6
- BPP-CP : Principe, 36,37,38,39, 87, 95,98, 149, 150, 151 à 163 de la LD1 « préparation de médicaments stériles »

Commentaires et analyse

La fabrication de produits stériles impose un environnement de production particulier. Ainsi l'annexe 1 des BPF en vigueur introduit le concept de zone classée en reprenant la classification de la norme ISO 14644-1. Les zones à atmosphère contrôlée sont classées de A à D (de la plus « propre » à la moins « propre »). Le nombre de particules et de microorganismes tolérés dans chaque zone est réglementé et doit être surveillé, que ce soit lorsque que la zone est au repos ou en activité.

L'article 8 précise que les emplacements de prélèvement doivent être définis sur la base d'une analyse de risque et en tenant compte des résultats obtenus pendant les essais de classification. De plus, et conformément à l'article 9, les zones de classe A doivent être surveillées suffisamment fréquemment et le volume prélevé suffisant pour permettre de

détecter la moindre défaillance du procédé. L'article 10 recommande d'appliquer des principes de surveillance similaire pour les classes B. En outre, l'article 13 insiste sur le fait qu'une contamination dans ces deux classes constitue un indicateur précoce de défaillance (bien que des faux positifs puissent exister).

Pour réaliser les prélèvements nécessaires à cette surveillance, il est possible d'utiliser : des compteurs de particules indépendants, un réseau de points d'échantillonnage en accès séquentiel raccordé à un compteur unique ou une combinaison des deux. Le système retenu doit être adapté à la taille de particule recherchée et doit être conçu en prenant en compte le risque lié aux matières utilisées en production.

Concernant la surveillance microbienne, l'article 18 précise que « les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées par des méthodes telles que l'utilisation des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des prélèvements de surfaces (écouvillons et géloses de contact, par exemple). » et que ces méthodes ne doivent pas interférer avec la protection de la zone. De plus, cette surveillance doit être prise en compte lors de la libération du produit. De même, des seuils d'alerte et d'action doivent être définis pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement, des procédures doivent décrire des mesures correctives. Cet article précise aussi que « les surfaces et le personnel doivent être contrôlés après chaque opération critique. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production, par exemple après des opérations de validation, de nettoyage ou de désinfection. ». En parallèle, l'article 9 précise qu'une surveillance de l'environnement de production est obligatoire pendant les simulations de procédés de fabrication.

L'eau utilisée en production doit également faire l'objet d'une surveillance, ainsi l'article 72 que les installations de traitement d'eau situées en aval et en amont de la zone de production doivent être régulièrement contrôlées. Le contrôle doit porter sur les sur la contamination chimique et biologique et, si nécessaire, les endotoxines. Les résultats des contrôles et de toutes les mesures prises doivent être consignés et conservés.

Dans les BPP, c'est l'article 6.4.1 qui définit les différentes classes d'atmosphère contrôlées. Cet article impose d'ailleurs que les préparations stériles soient dans des zones à atmosphère contrôlées. Les définitions de classe au repos et en activité y sont mentionnées. Ainsi une classe au repos est défini par « la situation où l'installation avec le matériel de production en

place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste » et une classe en activité par « la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes.». Les différentes classes d'atmosphère contrôlée répondent à la même classification que celle des BPF. Et tout comme dans les BPF, les BPP admettent qu'il n'est parfois pas possible de démontrer la conformité requise au niveau de la contamination particulaire, lorsque que des particules sont générées par les composant stériles manipulés en zone.

En outre, cet article impose que les opérations aseptiques soient « fréquemment surveillées par des méthodes utilisant des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des contrôles de surface (prélevés au moyen de géloses contact et/ou d'écouvillons). ».La fréquence des contrôles doit être définies au préalable. Les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas interférer avec la protection des zones. Une surveillance microbiologique est également nécessaire lors des opérations de validation, de maintenance et de désinfection. De plus, des seuils d'alerte et d'action appropriés doivent être définis pour les résultats de la surveillance particulaire et microbiologique. En cas de dépassement de ces seuils, des procédures décrivent des mesures correctives à mettre en place. Les résultats de la surveillance sont pris en compte lors de la libération des préparations terminées.

Par ailleurs, l'article 6.4.5 relatif au nettoyage et à la désinfection rappelle qu' « une surveillance microbiologique régulière des zones à atmosphère contrôlée est nécessaire en vue de détecter tout développement microbien. ». Enfin, l'article 6.4.6 dispose que les zones à atmosphère contrôlée doivent être qualifiées selon les normes en vigueur. A l'issue de la qualification, les plans de contrôles de l'air et des surfaces sont à prédéfinir en fonction de l'utilisation de la zone et des non conformités rencontrées pendant l'exercice de validation.

Les BPP-CP, abordent également le sujet de la préparation des médicaments stériles dans la ligne directrice 1. Le concept de zone à atmosphère contrôlée est défini dans les articles 36,37 et 38. La classification au niveau particulaire pour les classes A/B/C/D sont les mêmes que dans les BPF et les BPP. Les définitions de zone « en activité » et zone « au repos » sont données à l'article 39. Une zone « au repos » correspond à une situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs

soient à leur poste, alors qu'une zone en activité correspond à une situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs. La première mention de la surveillance microbiologique des ZAC apparaît à l'article 87. En effet, ce dernier explique qu'une surveillance régulière des ZAC est nécessaire en vue de détecter tout développement microbien. En complément, le plan des contrôles physiques et microbiologiques d'air et de surfaces doivent être établis à l'issue de l'exercice de validation, en tenant compte des résultats de ces exercices et des anomalies éventuellement rencontrées. Une requalification des ZAC est imposée au moins une fois par an. Les points à requalifier sont notamment la conformité particulière, microbiologique, l'intégrité des filtres de la centrale de traitement de l'air et des isolateurs ainsi que le contrôle microbiologique de stérilisation de contact lié à la charge de l'isolateur.

Ensuite, plusieurs sous parties de la LD1 traitent de la surveillance de l'environnement et/ou microbiologique. Ainsi l'article 150 explique qu'il est nécessaire d'établir des seuils d'alerte et d'action appropriés décrits dans une procédure traitant de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des mesures correctives doivent être prises. Les seuils doivent tenir compte de la nature du germe et de son potentiel de dissémination.

Le contrôle microbiologique de l'environnement de production est abordé de manière plus spécifique dans les articles 152 à 158. L'article 152 impose que les opérations aseptiques soient systématiquement surveillées en activité par des contrôles microbiologiques adaptés afin de détecter une contamination éventuelle. Un plan d'échantillonnage doit être défini et décrire l'analyse d'échantillons volumétrique d'air et des contrôles de surfaces. Il tient compte d'une analyse de risque, des normes ISO en vigueur et définit les lieux, la fréquence et le nombre de prélèvements à effectuer. De plus, les méthodes d'échantillonnage utilisées ne doivent pas interférer avec la protection des zones. De même, le procédé utilisé pour stériliser les isolateurs ne doit pas altérer la qualité des milieux de cultures utilisés. De plus, l'article 156 précise qu'une surveillance microbiologique supplémentaire peut également être nécessaire après les opérations de validation, de maintenance, de nettoyage ou de désinfection. Enfin, les articles 157 et 158 donnent des instructions en matière de seuil microbien dans les ZAC et de fréquence de contrôle.

Une autre catégorie de contrôle est abordée dans la LD1 : il s'agit des contrôles fonctionnels des ZAC. Ainsi, les PUI sont tenues de vérifier le bon fonctionnement des sas de pression, l'intégrité des gants des isolateurs ou bien le bon fonctionnement du flux laminaire.

Enfin, l'article 149 précise que lors du de la libération des préparation terminées, il faut porter une attention particulière aux résultats de la surveillance des zones à atmosphère contrôlée .

La première chose que l'on peut remarquer c'est que la surveillance environnementale dans le cadre de la production de médicaments stériles fait partie des contrôles les plus encadrés par les BPF. En effet, une norme ISO est clairement mentionnée et on retrouve un certain nombre de données chiffrées notamment en termes de seuil à respecter, du nombre de particule autorisé, de contamination microbienne et de volume d'air à prélever. La norme, les seuils et la classification des ZAC sont d'ailleurs les mêmes que dans les deux versions des BPP (même si la référence de la norme n'apparaît pas clairement dans les BPP actuellement en vigueur). Toutefois, les BPF précisent quel type de matériel il est possible d'utiliser pour réaliser les prélèvements d'air, cette précision n'est pas disponible dans les deux versions des BPP. En revanche et bien que les BPF imposent que les contrôles aient lieu « fréquemment », aucune fréquence de contrôle n'est mentionnée. Il en est de même pour les BPP. De ce fait, l'industriel ou la PUI est libre de réaliser les contrôles nécessaires à la fréquence qu'il souhaite. Même si ce n'est pas dans son intérêt, on pourrait imaginer qu'une entreprise ou une PUI décide et valide le fait d'effectuer ces contrôles annuellement dans un souci d'économie de personnel ou de matériel. Les BPF imposent également que la surveillance environnementale ait lieu pendant les opérations de maintenance et pendant les tests de simulation de procédés. Il en est de même dans les deux versions des BPP. En parallèle, les 3 textes demandent à ce que des seuils d'alerte et d'action concernant la contamination particulière soient définis, mais elles ne donnent pas de valeur chiffrée à ces seuils. Une nouvelle fois, les entreprises pharmaceutiques ou les PUI sont libres de fixer les seuils qu'elles souhaitent. Dans la mesure où les seuils présentés dans le tableau de classification des ZAC ne sont pas dépassés, on peut par exemple imaginer qu'une entreprise ou une PUI qui n'a pas envie de faire des investigations pour dépassement de seuil d'alerte ou d'action, fixe un seuil relativement haut. Cette imprécision rend possible une variabilité inter entreprise/inter PUI et donc potentiellement une différence de la maîtrise de la qualité des médicaments et des préparation présents sur le marché. Les BPP-CP sont les

plus exigeantes sur ces seuils. En effet, elles imposent seulement qu'ils tiennent compte de la nature du germe mais aussi de sa capacité à se disséminer. Cette disposition, même si elle est intéressante semble difficile à mettre en pratique. En effet, la mise en place de tels seuils oblige qu'à chaque détection de germe, une identification plus ou moins précise en soit faite. Cette identification peut être longue à réaliser et risque de « bloquer » la préparation un certain temps. Or, si la préparation est urgente ou tout simplement à délivrer avant la fin de l'identification du germe, il n'est pas possible de respecter cette règle et elle perd tout son sens. Une autre disposition intéressante prise par les BPP-CP est qu'elles mentionnent clairement des recommandations sur la fréquence des contrôles à réaliser dans les ZAC, ce qui tend à réduire la variabilité des pratiques entre les PUI et la divergence d'avis entre les inspecteurs.

À propos de l'échantillonnage, les trois textes s'accordent sur le fait qu'il ne doit pas perturber la protection de la zone. Cette mesure est indispensable puisque si l'échantillonnage « déclassifie » la zone à chaque fois, non seulement le résultat ne sera pas représentatif de l'état de la zone, mais en plus l'opération perd tout son sens. Dans le même sens, les BPF et les deux versions des BPP imposent que le résultat des contrôles environnementaux soient pris en compte lors de la libération du médicament et du produit finis. Cette disposition est indispensable. D'abord, si ces résultats n'étaient pas pris en compte on peut se demander pourquoi il serait nécessaire de les faire. Ensuite, il est peu probable qu'en travaillant dans un environnement peu propre voire franchement contaminé, on arrive à produire un médicament ou une préparation stérile. En suivant ce raisonnement, on peut espérer que la personne qui libère un médicament ou une préparation stérile ait des doutes sur la stérilité du produit fini s'il voit que les contrôles environnementaux sont hors spécifications.

Concernant les points de prélèvement, les deux versions des BPP ne donnent aucune indication alors que les BPF imposent qu'ils fassent suite à une analyse de risque et tenir compte du résultat des essais de qualification. Cela est dommageable, car des points de prélèvements mal choisis peuvent mener à un résultat faussement négatif et donc à un risque pour le patient.

Concernant la surveillance des installations de production d'eau, on se confronte au même écueil concernant la fréquence de contrôle : une nouvelle fois, les BPF demandent à ce qu'elles soient contrôlées fréquemment sans imposer de fréquence. Cependant et pour une fois, les points à contrôler sont clairement mentionnés (endotoxine, contamination chimique et biologique). En revanche, aucune mesure de surveillance du système de production d'eau n'est imposée par les deux versions des BPP. Cela peut s'expliquer par le fait que les PUI n'ont pas besoin d'une quantité d'eau pour préparation injectable qui nécessite d'avoir une installation de production sur place, elle est donc achetée sous forme de médicament. Néanmoins, on pourrait anticiper le besoin d'une telle installation et préciser son encadrement.

Enfin, les BPP-CP est le seul texte à parler des contrôles fonctionnels et qui mentionne clairement le contrôle des flux laminaires, des gants et des sas. De même, c'est le seul texte qui impose une requalification annuelle des ZAC en donnant une liste précise de ce qui est à requalifier. Même si les industriels le font probablement pour réussir à maintenir la classification de leur zone, mettre une précision de ce genre dans les BPF pourrait être une bonne idée.

3.8.2 Autres contrôles sur les préparations stériles

Paragraphe comparés

- BPF : 74, 80 , 113, 125 et 127 de la LD1 « fabrication des médicaments stériles »
- BPP : 6.8
- BPP-CP : 142 à 147 de la LD1 « préparation de médicaments stériles »

Commentaires et analyse

L'article 74 précise que les matières premières utilisées pour la production des médicaments stériles doivent comporter des spécifications de propreté microbiologique. De plus, l'article 80 dispose qu'avant stérilisation du produit, une analyse de la bio charge doit être réalisée. En

outre, si le produit subit une filtration stérilisante, le filtre utilisé doit être contrôlé au préalable conformément à l'article 113

Concernant les produits finis, l'article 125 précise que l'essai de stérilité est considéré comme le dernier le dernier maillon de la chaîne de mesure permettant de garantir la stérilité du produit. Cet essai doit faire l'objet d'une validation. L'échantillon prélevé pour cet essai doit être représentatif du lot produit et comporter des parties du lot qui sont plus à risque comme :

- La partie la plus froide de la charge, si le produit a été stérilisé par de la chaleur
- En début et fin de lot ainsi qu'après chaque intervention importante dans le cadre d'une filtration stérilisante.

Dans les BPP, les contrôles des préparations terminées sont abordés à l'article 6.8. Ce dernier précise que la stérilité de ces derniers est assurée par le respect d'un certain nombre de paramètres comprenant notamment la qualité des matières premières et des articles de conditionnement ainsi que les contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement. Ainsi l'essai de stérilité réalisé sur la préparation terminée doit être considéré comme le dernier d'une série de contrôles. Cet essai doit être réalisé sur un échantillon représentatif du lot. Dans le cas d'une préparation magistrale, sous-entendu dans le cas où l'essai de stérilité n'a pas le temps d'être réalisé, le pharmacien libérateur évalue le risque associé à la stérilité en prenant en compte, notamment, les différents paramètres critiques lui permettant d'avoir une garantie suffisante en vue de la libération de la préparation.

Enfin, cet article spécifie que les préparations injectables préparées à partir de matières premières non apyrogènes, excepté les spécialités pharmaceutiques stériles, font l'objet d'un essai des endotoxines bactériennes selon les exigences de la pharmacopée.

Dans les BPP-CP, les contrôles sur la préparation terminée et la stratégie libératoire sont abordés dans les articles 142 à 147. Tout comme dans les BPP, l'article 142 explique que la stérilité de la préparation terminée est assurée par le respect d'un ensemble de mesures préventives comprenant entre autres les contrôles particuliers et microbiologiques de l'environnement de production.

Ainsi, l'essai de stérilité (décrit 2.6.1 de la Pharmacopée européenne) ou une méthode équivalente doit être considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de

garantir la stérilité de la préparation. L'article 143 précise toutefois qu'une libération paramétrique peut être réalisée. Toutefois, la définition d'une libération paramétrique n'est pas donnée. De plus, l'article 144 impose que les échantillons prélevés sur l'essai de stérilité doivent être représentatifs du lot produit.

Dans le cas des préparations magistrale dont la taille des lots ne permet pas de suivre les prescriptions de la Pharmacopée Européenne, le pharmacien en charge de la libération évalue le risque associé à la stérilité en prenant en compte, notamment, les différents paramètres critiques lui permettant d'avoir une garantie suffisante en vue de la libération de la préparation. En parallèle, l'article 145 précise que « Dans le cas où la réalisation des préparations fait intervenir un procédé identique, un plan spécifique d'échantillonnage microbiologique peut être réalisé. Ce plan spécifique devra être représentatif du moment de production étudié et devra prendre en compte tout changement intervenu dans le procédé (par exemple lors d'un changement de personnel). Note : Il est donc possible de réaliser un échantillonnage par petites quantités de chaque préparation terminée, ou de faire des contenants supplémentaires toutes les n unités produites. »

Tout comme dans les BPP, l'article 146 des BPP-CP précise que les préparations injectables préparés à partir de matière première non apyrogènes doivent faire l'objet d'un essai des endotoxines bactériennes.

Enfin, dans le cas où une préparation ferait intervenir plus de 2 substances actives, les PUI doivent mettre en place une organisation permettant de maîtriser les risques d'erreur liés au nombre de substances actives.

Une des premières choses qui saute aux yeux quand on compare les BPP aux BPF, c'est le fait qu'il n'y a qu'un seul article consacré aux autres contrôles sur les préparations stériles. Ainsi, les BPP précisent uniquement que l'échantillon prélevé pour l'essai de stérilité doit être représentatif du lot préparé mais il n'y a aucune indication sur les points de prélèvement considéré comme plus à risque. Il n'est pas non plus précisé si cet essai doit faire l'objet d'une validation. Ces absences de précision peuvent mettre en péril la qualité finale de la préparation. Dans la mesure où les points les plus à risques ne sont pas forcément inclus dans le plan d'échantillonnage, comment peut-on assurer que toutes les unités du lot sont stériles ?

Une approche par worst case permettrait de régler en partie ce problème. Ce sujet n'est pas non plus abordé dans les BPP-CP.

L'essai des endotoxines est également un sujet de divergence entre les trois textes. Les endotoxines(14) sont des molécules situées sur la membrane externe de certaines bactéries. Elles sont libérées lors de la lyse des bactéries, et peuvent causer une réponse inflammatoire important ou un choc septique parfois mortel. Pour désigner l'absence d'endotoxines dans un médicament ou une préparation stérile, on parle d'apyrogénicité (qui ne donne pas de fièvre). Dans les BPF, l'essai des endotoxines est obligatoire pour chaque lot de produit. Dans les BPP, l'essai n'est pas obligatoire si les matières premières sont apyrogènes (synonyme de sans endotoxine) ni si la préparation est fabriquée à partir d'une spécialité pharmaceutique stérile. Or cela veut dire que si la préparation est contaminée par une endotoxine au moment de sa mise en œuvre, on ne le saura tout simplement pas puisque qu'on ne trouve que ce que l'on cherche. Seule la seconde exception a été supprimée dans les BPP-CP.

Les BPP précisent que dans le cas où l'essai de stérilité n'a pas le temps d'être réalisé, le pharmacien responsable de libération évalue le risque en prenant en compte les paramètres critiques. Il faut savoir que l'essai de stérilité décrit dans la pharmacopée européenne nécessite 14 jours d'incubation donc si une préparation est à délivrer dans la journée (cas d'une préparation magistrale urgente par exemple), il n'est pas possible d'en attendre les résultats. Cette façon de faire n'est pas idéale mais fait partie des contraintes du milieu hospitalier. Cependant étant donné que l'essai de stérilité est un essai dont le résultat est critique, on pourrait quand même attendre des BPP qu'elles donnent plus d'explication sur les paramètres critiques à vérifier. Et cela ne serait-ce que pour garantir une équivalence de qualité entre toutes les PUI de France et ainsi permettre une égalité de soin pour chaque patient. Les BPP-CP rendent ce point encore plus flou puisqu'elles disent seulement qu'une libération paramétrique peut être faite sans donner la définition de ce terme et une nouvelle fois sans lister les paramètres à prendre en compte.

Enfin, les BPF imposent de faire une analyse de la bio charge de la solution avant filtration et de contrôler les filtres stérilisants. Aucune mention de tel disposition n'apparaît dans les deux versions des BPP. Cependant elles parlent du fait qu'il est nécessaire de s'assurer que les articles de conditionnement soient stériles. Même si ces contrôles sont à visé préventive, il pourrait être intéressant de combler ces lacunes car cela évitera de mauvaise surprise et des

pertes financières aux PUI et aux industries pharmaceutiques. Par contre, il faudra prendre en compte que le délai avant de pouvoir administrer la préparation sera plus long.

4. Discussion générale et propositions d'amélioration

Tout au long de ce travail, nous avons pu voir qu'il y avait des écarts entre les BPF et les BPP. Ces écarts peuvent expliquer au moins partiellement la différence de qualité entre les préparations mis en œuvre par les PUI et les médicaments fabriqués par l'industrie pharmaceutique. Une partie de ces écarts est résorbée par les BPP-CP mais il reste encore des points à éclaircir et en particulier les suivants :

- La définition claire du terme « pharmacien responsable » ;
- le contrôle des articles de conditionnement y compris les articles de conditionnement stériles, et des matières premières ;
- la sous-traitance systématique des analyses en cas de manque de moyens (matériels, humains, connaissance) ;
- la mise en place d'un suivi de tendance pour les analyses.

En effet, le terme « pharmacien responsable » apparaît 14 fois dans les BPP-CP mais qu'aucune définition n'est donnée à son sujet. Cela rend donc la compréhension du texte et son application difficile. Dans l'industrie pharmaceutique, le pharmacien responsable répond à la définition de l'article L.5124-2 du code de la santé publique et assume les missions décrites à l'article R. 5124-36 du code de la santé publique. On peut donc se demander si à terme le législateur souhaitera étendre cette définition aux pharmaciens exerçant dans les PUI.

Nous avons vu qu'une des différences majeures entre les PUI et les industries pharmaceutiques est le contrôle des matières premières et des articles de conditionnement. Pour deux catégories de MPUP, les BPP ne demandent pas de faire un contrôle *stricto sensu* mais simplement une vérification documentaire. Etant donné que ce sont des cas très spécifiques et que les MPUP concernées proviennent d'industries pharmaceutiques, on peut penser que cela serait suffisant, car le système qualité des industries pharmaceutiques est robuste et qu'un certain nombre de contrôles qualités sont fait avant de libérer un lot . Néanmoins, il pourrait être judicieux d'obliger le département du contrôle qualité des PUI à

réaliser au moins un test d'identification sur chaque lot de matière première qu'il reçoit. Cela permettrait de vérifier que c'est bien la bonne matière qui a été livrée et qu'il n'y a pas eu d'erreur d'étiquetage de la part du fournisseur. Cela permettrait d'éviter de s'apercevoir au dernier moment que du « *sucre a été mis dans la préparation au lieu du sel* ». Concernant les articles de conditionnement, finalement les deux versions des BPP sont très floues et ne permettent pas aux PUI de réaliser ces contrôles de manière optimale. On pourrait à minima proposer dans la version des BPP-CP à paraître, de mettre en place le même type de catégories que pour les MPUP et ainsi faire reposer la responsabilité du contrôle des articles de conditionnement sur le fournisseur. Dans l'autre sens, on pourrait imaginer le même type de catégories de MPUP dans l'industrie pharmaceutique. Si une industrie pharmaceutique achète sa matière première chez un fournisseur agréé par l'ANSM (certificat de conformité au BPF), il pourrait être dispensé de certains contrôles. En effet, actuellement l'industrie pharmaceutique qui achète une matière première fait les mêmes contrôles que l'industrie qui lui les a vendues. Cependant et pour les mêmes raisons qu'évoquées plus haut, le test d'identification à réception devrait être conservé. Les MPUP seraient peut-être plus chères à l'achat mais ce serait aux entreprises de décider quelle approche elles souhaitent adopter.

Pour les articles de conditionnement stériles, il pourrait également être obligatoire d'avoir un « témoin de stérilité » comme une pastille de couleur qui vire quand la stérilité de l'article est altérée. Concernant les milieux de culture, on pourrait rendre obligatoire un test de fertilité à réception pour éviter les faux négatifs. Par contre, cela forcerait les PUI à anticiper d'avantage leur commande de milieu de culture et à avoir un lieu de stockage approprié pour conserver les souches microbiennes. A défaut, il faudrait mentionner clairement que la responsabilité du bon fonctionnement des milieux de culture incombe au fournisseur et prévoir une liste de fournisseurs agréés.

Pour améliorer la qualité et la sécurité des préparations, on pourrait aussi rendre obligatoire la sous-traitance des analyses lorsqu'une PUI n'a pas les moyens humains et matériels de réaliser les contrôles les plus critiques. En parallèle, il faudrait établir une liste des contrôles et analyses critiques pour que les pratiques soient harmonisées entre toutes les PUI de France. Cette obligation pourrait s'appliquer aux préparations hospitalières mais difficilement aux

préparations magistrales puisqu'elles sont souvent urgentes et que le délai d'analyse, d'envoi et de retour mettrait potentiellement le patient en danger.

Autre point important, les suivis de tendance des analyses ne sont mentionnés nulle part dans les deux versions des BPP. Pourtant un suivi de tendance permet d'anticiper au plus tôt un résultat hors spécifications et de mieux maîtriser ses procédés de fabrication et d'analyses. Compte tenu de la diversité des préparations possiblement réalisées par une même PUI, cette préconisation n'est pas applicable à toutes les préparations. On pourrait donc imaginer plusieurs cas de figures :

- Un nombre de lot ou un nombre de patient traités par la préparation plancher par an à partir duquel le suivi de tendance sur les analyses de la préparation est obligatoire : 12 lots an ou 50 patients par an par exemple .
- Rendre le suivi de tendance obligatoire sur les analyses environnementales pour chaque ligne ou local de production.

Le suivi de tendance est souvent corrélé à l'utilisation d'une carte de contrôle comme l'illustre la figure 3.

La première étape consiste à réaliser un recueil de donnée sur une période/un nombre d'échantillon pré définis.

Ensuite sur cette série de données, il faut calculer la moyenne, l'écart type puis la moyenne plus 2 (ou 3) écarts type et la moyenne moins 2 (ou 3) écarts types.

Puis, sur la carte de contrôle, on place la moyenne (en noir sur la figure), et les +/- 2 écarts types (en vert sur la figure). Ces bornes délimitent l'intervalle de valeur dans lesquels l'échantillons est dans la tendance. Et enfin on place les valeurs des spécifications attendues (en rouge sur la figure). Au-delà de ces limites, l'échantillon est rejeté. Quand il est entre les droites vertes et rouges, on dit que l'échantillon est hors tendance. Il faut donc réaliser une investigation pour comprendre quelle est l'origine de cet écart à la tendance et ainsi écarter une cause qui a terme pourrait mener à un résultat hors spécifications.

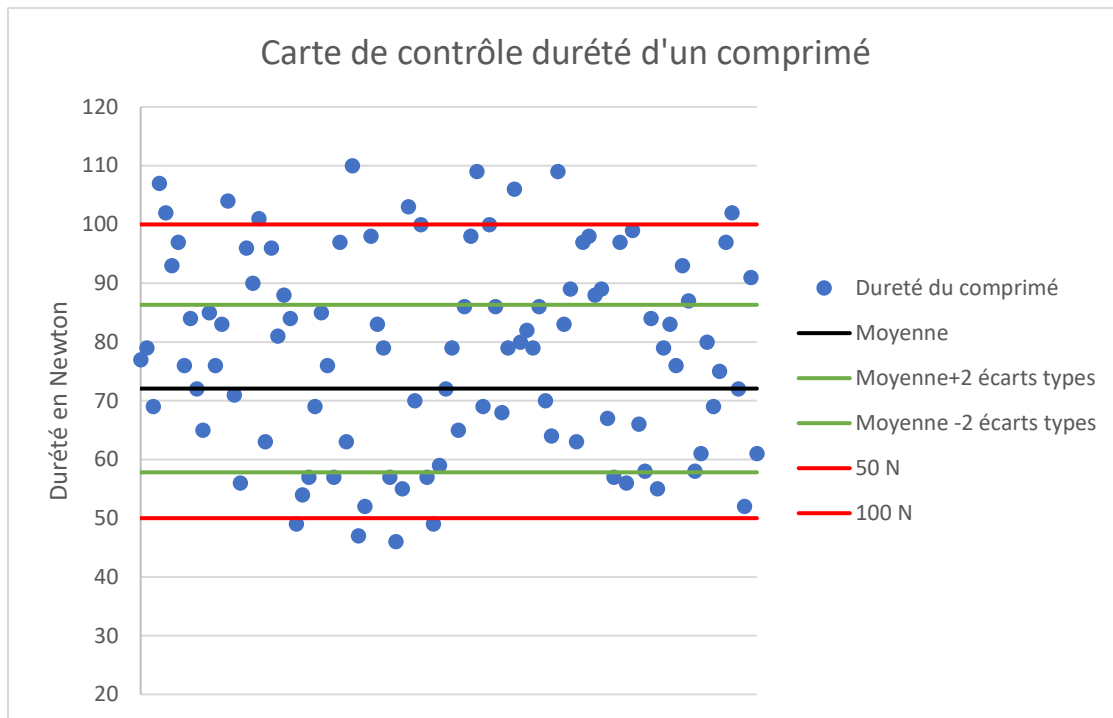


Figure 3 : Exemple d'une carte de contrôle (dureté d'un comprimé)

Enfin, parmi les points qui sont apparus au cours de l'analyse de ces trois textes, celui qui retient l'attention en premier est le manque de clarté des BPF. En effet, et comme déroulé tout a long de cette thèse, les BPF manquent de données chiffrées et d'exigence précises. Au quotidien, cette problématique complique le travail des personnes qui doivent veiller à ce que les activités de leur usine soient en conformité avec les BPF. En outre, cela conduit à des différences de pratiques entre les différentes usines et donc par extension une inégalité de traitement envers les patients. De plus, si les BPF sont interprétables par les industriels, elles le sont aussi par les autorités. De ce fait, d'une inspection sur l'autre le discours de ces dernières peut être changeant et mener à des incompréhensions et à de la frustration de la part des industriels. Les deux versions des BPP, à défaut de couvrir tous les aspects abordés dans les BPF, sont beaucoup plus précises et donnent des directives claires sur les attendus en matière de contrôle notamment. Mais on peut aussi voir les choses d'une autre manière : on laisse moins d'autonomie et de liberté aux PUI. Concernant les BPP-CP, il est certes évident qu'elles réduisent les écarts entre les BPP et les BPF et donc tendent à améliorer la qualité des préparations délivrées au patient, mais il faudrait qu'elles rentrent en vigueur. A ce jour aucune date officielle n'a été donnée par l'ANSM. Concernant l'impact sur le patient, il y en a

un notamment dans le cas des préparations magistrales qui sont délivrées aux patients sans que les contrôles qualités est nécessairement n'aient pu être fait par manque de temps.

En parallèle, nous avons pu voir au cours de cette thèse que la différence entre les textes ne suffisait pas à expliquer totalement les différences de qualité entre les PUI et les industries, en particulier dans le cas des préparations magistrales. En effet, nous avons vu que les préparations magistrales posaient un certain nombre de problèmes d'un point de vu qualité parce qu'elles sont destinées à un seul patient et parfois urgente. De ce fait, certaines directives imposées par les BPP ne peuvent pas leur être appliquées puisqu'il est impossible de les mettre en œuvre. On pourrait donc imaginer de réduire au strict nécessaire ces préparations. Il en restera toujours bien sûr, notamment dans le cas où la préparation est trop instable pour pouvoir anticiper la durée des contrôles microbiologiques ou s'il y a une demande trop faible sur l'année.

Pour réduire leur nombre, il y a plusieurs approches possibles. Tout d'abord, on pourrait imaginer la mise en place des centres de référence pour chaque grand type de préparation. Cela nécessiterait de réaliser une étude au niveau national pour voir si ce type de regroupement est possible. Ensuite il faudrait prendre en compte le délai d'acheminement de la préparation jusqu'au patient et définir une limite d'acceptation au-dessus de laquelle le recours à la préparation hospitalière du centre de référence n'est plus possible car le délai d'acheminement est trop long et cela présente un risque pour le patient. Toutefois, cette approche présente certaines limites : elle rend les CHU dépendant les uns des autres et il ne faudrait pas que pour des motifs de connivence un centre de référence privilégie une PUI « cliente » plutôt qu'un autre. De plus, la mise en place de tels centres s'accompagnerait d'une perte de connaissance et de savoir-faire dans les PUI d'origines. En outre, il faudrait s'assurer d'avoir un certain nombre de site back up en cas de non disponibilité du centre de référence principal.

Une autre approche pourrait consister à réaliser le même type d'étude dans chaque PUI. On pourrait imaginer qu'en étudiant les délivrances de préparations hospitalières et magistrales sur un certain nombre d'année en arrières, les PUI arrivent à identifier les préparations hospitalières dont la production pourrait être réalisée en campagne (production sur une

période de temps courte et définie) et les préparations magistrales qui pourraient passer sous le statut de préparation hospitalière. Par exemple, imaginons qu'une préparation magistrale soit prescrite une fois par mois à un seul patient, elle doit donc être mise en œuvre une fois par mois. Si la stabilité de la préparation le permet, on pourrait imaginer de regrouper la production en deux productions de 6 lots chacun. Pour permettre de calculer et de planifier au mieux la production, par exemple, on pourrait envisager l'utilisation d'une méthode de « restockage » par re-complètement (15). Une telle méthode de planification de production pourrait être mise en place dans les PUI. Pour chaque préparation concernée, on calcule un stock de sécurité et on fixe une période entre deux productions. Le jour de la production, on analyse le stock restant et on produit la juste quantité nécessaire. Pour calculer le stock de sécurité, il faut tenir compte du taux de service que la PUI souhaite atteindre. Dans notre cas le taux de service peut se définir par le nombre de préparations délivrées à date sur le nombre total de préparations prescrites. Il faut aussi prendre en compte la période dite à risque c'est-à-dire, la période pendant laquelle il y a un risque d'être en rupture de stock. Dans le cas d'une méthode de production par re-complètement, il s'agit de la durée entre deux périodes de production plus la durée nécessaire pour fabriquer un lot. La dernière variable est l'écart type de la demande. On arrive donc à la formule suivante :

$$\text{Stock sécurité} = k * \sigma * \sqrt{L}$$

Avec

- Le stock de sécurité en unité à produire
- k un facteur sans unité fonction du taux de service (voir tableau I), qui provient des tables de la loi normale centrée réduite et qui permet d'être dans l'intervalle de confiance souhaité (16).
- L la période à risque en unité de temps

Tableau I : Valeur de k en fonction du taux de service

Taux de service	Valeur de k associée
90 %	1,28
95 %	1,65
99 %	2,33

Ensuite pour calculer la quantité à produire à chaque fabriquer lors d'une campagne de production, on utilise la formule suivante

$$Q = A - (\text{stock actuel} + \text{encours})$$

Où A est le niveau de re complètement

Dans notre cas l'encours désigne les préparations qui ont été mise en œuvre mais qui n'ont pas encore été analysées et/ou libérées.

$$A = \text{stock de sécurité} + \text{demande moyenne pendant la période à risque}$$

Nous allons illustrer toute ces formules avec l'exemple ci-dessous, utilisant des données fictives. Le tableau II regroupe les demandes d'une préparation A (par exemple des préparations pour allergologie) pendant l'année n-1. On considère qu'il faut 1 mois pour fabriquer et analyser la préparation. Il a été décidé que le mise en œuvre de cette préparation aurait lieu tous les deux mois et que la PUI souhaite atteindre un taux de service de 99%. Le stock actuel est 2 préparations et il y a 10 préparations en attente de libération.

Tableau II Exemple de demande mensuelle pour une préparation fictive

	Nombre de préparations délivrées année n-1
janvier	9
février	39
mars	1
avril	8
mai	20
juin	40
juillet	21
août	34
septembre	17
octobre	23
novembre	40
décembre	41
Demande moyenne par mois	24,42
Ecart type	13,57

$$\text{Stock sécurité} = 2.33 * 13.57 * \sqrt{3} = 55 \text{ unités}$$

Demande moyenne sur la période à risque : 73 unités

$$A = 55 + 73 = 128 \text{ unités}$$

$$Q = 128 - (2 + 10) = 116$$

Ce jour-là il faudra donc fabriquer 116 unités de la préparation A.

Enfin, un des derniers points qui pourrait expliquer la potentielle différence de qualité des préparations et des médicaments délivrés aux patients passe aussi et surtout par le respect des textes réglementaires en vigueur. Comme évoqué plus haut, il se doivent d'être clairs et précis. Dans un monde parfait, tout le monde appliquerait les textes d'une manière idéale et il n'y aurait pas besoin de venir vérifier sur le terrain l'application des textes réglementaires. Néanmoins et compte tenu des dérives et scandales du passé, ces inspections sont nécessaires. Dans l'industrie pharmaceutique c'est l'ANSM qui se charge de réaliser ces inspections. Selon son rapport d'activité de 2020 (17), l'agence a réalisé, en France, 150 inspections d'établissement pharmaceutique et 62 inspections chez les opérateurs de matières premières. Soit donc un total de 212 inspections sur 760 établissements. De ce fait, en 2020, environ 28% des établissements pharmaceutiques ont été inspectés. Toutefois le rapport précise qu'il y a eu une baisse d'activité en 2020 suite à la pandémie de Covid 19. En 2019, toujours selon le rapport annuel de l'ANSM (18), ce chiffre s'élevait à 40 %. On peut donc faire l'approximation qu'un établissement pharmaceutique subit une inspection de l'ANSM environ tous les 2,5 ans. En 2020, l'ANSM a pris à l'encontre des établissements pharmaceutiques français et étrangers :

- 26 injonctions
- 3 décisions police sanitaire
- 1 transmission aux autorités judiciaires

La fermeté de ces sanctions et la fréquence des inspections tend à montrer que l'ANSM a un fort pouvoir de répression envers les industries pharmaceutiques et qu'elle est un acteur qui participe largement à garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments en vente sur le marché. De plus, à ces inspections des autorités réglementaires, on peut ajouter les

inspections des autorités réglementaires étrangères et les audits clients dans le cas où l'établissement pharmaceutique à une activité de sous-traitance.

Concernant les inspections des PUI, ce sont les agences régionales de santé (ARS) qui sont en charge de cette activité. Ces agences (19) ont été créées en 2009 suite à la promulgation de la loi « Hôpital, patients, santé et territoires » (HPST) du 21 juillet 2009 ». Elles sont sous la tutelle du ministère de la santé mais disposent aussi d'une part d'autonomie. Depuis 2015, on compte 13 ARS en France continentale et 4 dans les territoires ultramarins. La mission d'inspection des ARS est une mission très large puisque qu'elle se divise en trois grands champs (20):

- La sécurité sanitaire
- Le fonctionnement des établissements sanitaires et médico-sociaux
- Les actes médicaux et les pratiques professionnelles

L'inspection des PUI rentre dans le premier et le deuxième champ. Or les pharmacies à usage intérieurs ne font pas que mettre en œuvre des préparations et les contrôler. Elles ont aussi par exemple un rôle de dispensation de médicament aux services de soin et de rétrocession aux patients, une activité de stérilisation et d'achat/approvisionnement des médicaments etc... De ce fait, quand une PUI se fait inspecter par l'ARS, la variété des activités est telle que l'inspecteur n'a peut-être pas le temps nécessaire pour relever tous les écarts aux Bonnes Pratiques de Préparation. De plus, une telle variété d'activité oblige l'inspecteur à avoir des connaissances approfondies sur tous les sujets qu'il a à traiter, ce qui n'est pas toujours possible. En outre et comme indiquée par l'ARS Bretagne « les inspecteurs et contrôleurs de l'agence agissent dans le cadre d'un programme annuel de contrôle, d'un référentiel régional de contrôle et utilisent des outils méthodologiques régionaux et nationaux. »(21). On peut donc imaginer que les exigences en matière d'inspection des PUI et par extension sur les pratiques du département de contrôle qualité sont variables d'une ARS à l'autre. Ainsi on peut légitimement se demander si la qualité d'une préparation est équivalente d'une PUI et l'autre. Pour le confirmer, on pourrait comparer ces référentiels. Si cette hypothèse était confirmée cela constituerait une rupture d'égalité dans l'accès au soin et il faudrait alors les harmoniser.

Aucune statistique sur le nombre de PUI inspectées en France n'a été trouvée. Néanmoins, un rapport d'information a été déposé par la commission des affaires sociales de l'assemblée nationale le 16 juin 2021 et a été présenté par deux députés(22). Ce rapport dresse un bilan de l'action des ARS, 10 ans après leur création. Dans ce rapport, on peut lire que les missions de contrôles ont été marginalisées. De plus, le rapport indique que «cette marginalisation semble toutefois s'être aggravée au fil du temps, et toucher l'ensemble des activités de sécurité sanitaire, même celles relevant directement de l'ARS. », En outre, « les rapporteurs ont ainsi été frappés, lors de leurs auditions, par le mal-être et l'inquiétude exprimés par les métiers de l'inspection en ARS, et en particulier par les spécialistes de la santé publique et de la santé environnementale. ». A cela, le rapport ajoute que « La MECSS [Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale] du Sénat dénonçait déjà l'affaiblissement des contrôles et des inspections réalisés par les ARS, alertée par les personnes auditionnées ainsi que par un référé de mars 2013 sur les relations entre l'État et l'ordre des pharmaciens dans lequel la Cour des comptes évoquait « *un affaiblissement préoccupant* » des contrôles. ». En parallèle, le rapport précise que « le Syndicat des pharmaciens inspecteurs de santé publique a ainsi dénoncé une « *diminution très inquiétante des inspections et contrôles* » effectués par les ARS, ainsi que les difficultés rencontrées par les inspecteurs et les contrôleurs pour exercer ces fonctions. Il a également souligné que la part de l'activité consacrée par un pharmacien inspecteur de santé publique à l'inspection-contrôle est passée de 79 % en 2007 à 28 % en 2018. Surtout, il a évoqué un sentiment de déqualification, de déclassement et de dépossession des professionnels de la santé publique en ARS, auxquels on demanderait « *de s'éloigner de leur cœur de métier en les transformant par exemple en "technicien du contrat" ou en "contrôleur de gestion"* », et a évoqué « *un vrai gâchis de cette ressource technique qui est rare* ». » Ce rapport a abouti à une série de 23 propositions. La 11^{ème} demande de « Renforcer les compétences d'inspection et clarifier la place de ces fonctions au sein des ARS. » et la 23^{ème} de « Préserver les moyens humains des ARS ». Si on lit la proposition numéro 11 en détail, on s'aperçoit que le rapport soulève un autre écueil rencontré lors des inspections : « La MECSS du Sénat s'interrogeait également sur la conciliation des fonctions de régulation et de tutelle exercée sur les établissements publics, qui place les ARS dans une situation dans laquelle elles sont à la fois juges et parties. ». En effet, les hôpitaux et par extension les PUI sont sous la tutelle de l'ARS. Or l'ARS est également en charge de la régulation de l'offre de santé sur son territoire(23). Cette régulation vise « à mieux répondre

aux besoins et à garantir l'efficacité du système de santé ». On peut donc imaginer l'embarras d'une inspectrice de l'ARS qui constaterait un écart critique concernant le contrôle qualité des préparations dans une PUI. Si jamais elle juge qu'il est nécessaire de fermer le préparatoire, elle assure sa mission de contrôle mais prive, ou du moins complique, l'accès des patients à leur traitement et ne remplit donc pas sa mission de garantie du système de santé.

Pour garantir la bonne tenue des inspections, et ainsi garantir la délivrance de préparation sûres, de qualité et efficaces aux patients, il pourrait être intéressant de créer une agence indépendante avec des moyens humains et matériels suffisants, et garantir que les inspecteurs ont une bonne connaissance du contrôle qualité des préparations. A défaut, on pourrait transférer l'activité de contrôle des préparations à l'ANSM, ce qui serait d'ailleurs beaucoup plus logique puisque c'est cette agence qui publie les bonnes pratiques de préparation. On peut donc penser que cette agence maîtrise mieux le sujet que les ARS. Il faudrait toutefois que ce transfert s'accompagne des moyens nécessaires pour la réaliser. De plus on peut s'interroger sur la nécessité d'une souplesse vis-à-vis des PUI étant donné que leur mission est une mission de santé publique et que le référentiel applicable (les BPP) n'est pas le même que celui des industries pharmaceutiques.

5. Conclusion, limites et perspectives

Tout au long de ce travail, nous avons pu voir qu'il y avait des écarts concernant l'activité du contrôle qualité entre les BPF et les BPP. Ces écarts expliquent en partie la différence de qualité entre les préparations mis en œuvre par les PUI et les médicaments fabriqués par l'industrie pharmaceutique. Une partie de ces écarts serait résorbée par les BPP-CP mais il resterait encore des points à éclaircir. De plus, il faudrait qu'elles rentrent en vigueur et à ce jour aucune date officielle n'a été donnée par l'ANSM. Concernant l'impact sur le patient, il y en a un notamment dans le cas des préparations magistrales qui peuvent être délivrées aux patients sans l'ensemble des contrôles qualités qui pourraient être nécessaires à la maîtrise optimale de la qualité aient nécessairement pu être fait par manque de temps. Maintenant, il ne faut pas oublier ni confondre les objectifs des industries pharmaceutiques et des pharmacies à usage intérieure. Les industries pharmaceutiques fournissent certes des médicaments pour soigner les patients, mais ce sont aussi des entreprises privées à but lucratif. Si une industrie pharmaceutique ferme sur demande des autorités, il est fort probable qu'un concurrent produise les mêmes produits qu'elle ou qu'il existe une alternative thérapeutique. L'accès du patient à son traitement sera un peu plus compliqué mais (souvent) toujours possible. A l'inverse, les hôpitaux publics et par extension les PUI assurent une mission de service public et donc en théorie ne devraient pas être guidés par des objectifs financiers. Il faut donc comprendre que les patients ayant recours à des préparations mises en œuvre par une PUI n'ont pas d'autre alternative thérapeutique (c'est par essence même le rôle d'une préparation que de palier à un manque de médicaments industriels disponibles). Fermer le préparatoire d'une PUI reviendrait donc à priver les patients de traitement. De même, vaut-il mieux ne pas libérer une préparation parce que le résultat des contrôles n'a pas été rendu, ou prendre le risque que le résultat soit potentiellement non conforme et qu'on s'en aperçoive après administration ?

Ce travail présente un certain nombre de limites : tout d'abord l'analyse des textes réglementaires n'a été fait que par une seule personne, étant donné que les textes réglementaires sont sujet à interprétation, une analyse fait par une autre personne ou un groupe de travail aurait peut-être conduit à d'autres conclusions. De même, si l'analyse avait été faite par des pharmaciens hospitaliers, les écarts relevés n'auraient possiblement pas été

les mêmes et les propositions d'amélioration sûrement différentes. Ensuite, ce travail est purement théorique et ne prend pas en compte un certain nombre de considérations pratiques. Un prolongement possible serait de vérifier l'hypothétique impact sanitaire de mise en œuvre des hypothèses exposées dans ce travail sur le terrain, par exemple en comparant le nombre d'effet indésirable grave remontés à la pharmacovigilance liée à une préparation et celles liés à un médicament. De même, il faudrait vérifier que les propositions d'amélioration faites dans ce travail sont crédibles et leur mise en place possible, notamment celle concernant la planification de la production.

Le doyen de la faculté

Christiane Forestier

Le président du Jury

Ghislain Garrait

6. Bibliographie

1. Autorisation - Accueil [Internet]. [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>
2. LeemFrance. Les chiffres clés de l'année 2021 - Bilan économique du Leem [Internet]. 2021 [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=cfJlkpAdUc>
3. Article R5126-9 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038598073
4. Result details [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=09000016805baaec
5. Article R5126-33 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038597763/
6. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/
7. Article L5124-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104764/
8. Article R5124-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033857013/
9. Article L5121-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906195/
10. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. 2021 [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
11. ANSM. Bonnes pratiques de préparation - ANSM [Internet]. 2007 [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
12. ANSM. Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publique. 2019.
13. Ai-je besoin de valider une procédure analytique publiée dans la Ph. Eur. ? - FAQs Home - FAQs [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://faq.edqm.eu/pages/viewpage.action?pageId=1378391>
14. Endotoxine. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Endotoxine&oldid=188635719>
15. Hauser F, Aubourg G. Gestion Production 2020 - 2021 Partie 2.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: https://campus.mines-albi.fr/pluginfile.php/7476/mod_resource/content/5/sek2/Gestion%20Production%202020%20-%202021%20Partie%202.pdf
16. Intervalle de confiance. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Intervalle_de_confiance&oldid=192313957

17. ANSM. Rapport d'activité 2020 [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <http://ansm-rapport-annuel.fr/.2020/>
18. Actualité - L'ANSM publie son rapport d'activité 2019 - ANSM [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-rapport-dactivite-2019>
19. Les agences régionales de santé (ARS) | vie-publique.fr [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/37936-les-agences-regionales-de-sante-ars>
20. La mission d'inspection-contrôle des agences régionales de santé [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/la-mission-dinspection-contrôle-des-agences-regionales-de-sante>
21. La mission Inspection-contrôle de l'ARS Bretagne | Agence régionale de santé Bretagne [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.bretagne.ars.sante.fr/la-mission-inspection-contrôle-de-lars-bretagne>
22. Firmain Le Bodo A, Grelier JC. Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du règlement, par la commission des affaires sociales en conclusion des travaux de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale sur les agences régionales de santé (Mme Agnès Firmin Le Bodo et M. Jean-Carles Grelier) [Internet]. 2021 [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-soc/l15b4267_rapport-information#_Toc256000065
23. Quel est le rôle des ARS dans la régulation du système de soins ? [Internet]. vie-publique.fr. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/37936-les-agences-regionales-de-sante-ars>

7. Annexes

7.1. Articles cités au chapitre 3.1.1.

7.1.1. Articles tirés des Bonnes pratiques de fabrication

1.4. Un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que :

(i) La réalisation du produit est obtenue en concevant, planifiant, mettant en œuvre, maintenant et améliorant continuellement un système qui permet la mise à disposition constante de produits de qualité appropriée ;

(ii) La connaissance du produit et du procédé est gérée pendant toutes les étapes du cycle de vie ; (iii) Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;

(iv) Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées ;

(v) Les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque ;

(vi) Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de matières premières et des articles de conditionnement soient corrects, pour la sélection et le suivi des fournisseurs, et pour vérifier que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée ;

(vii) Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées ;

(viii) Un état de maîtrise est établi et maintenu en développant et en utilisant des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité du produit ;

(ix) Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur ;

(x) Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;

(xi) L'amélioration continue est facilitée par la mise en œuvre d'améliorations de la qualité adaptées avec le niveau actuel de connaissance du procédé et du produit ;

(xii) Des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte de la notification et de l'approbation réglementaires quand elles sont nécessaires ;

(xiii) Après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit ;

(xiv) Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes. Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de la gestion du risque qualité. Dans les cas où la véritable cause principale (ou les) du problème ne peut être trouvée, l'attention doit être portée sur l'identification de la (les) cause(s) la (les) plus probable(s) en vue de la (les) traiter. Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause, cela doit être justifié, après avoir pris le soin de s'assurer que des erreurs ou problèmes liés au procédé, aux procédures ou au système n'ont pas été négligés, le cas échéant. Des actions correctives et / ou actions préventives (CAPA) appropriées doivent être identifiées et décidées en réponse aux investigations. L'efficacité de ces actions doit être surveillée et évaluée, conformément aux principes de gestion du risque qualité ;

(xv) Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ;

(xvi) Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir, dans la mesure du possible, que les médicaments sont stockés, distribués puis manipulés de façon à en préserver la qualité pendant toute leur période de validité ;

(xvii) Il existe un processus pour l'auto-inspection et/ou audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique.

1.8. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :

(i) Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;

(ii) Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées;

(iii) Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :

- un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
- des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- du matériel et des services adéquats ;
- des produits, récipients et étiquettes corrects ;
- des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
- un stockage et des moyens de transport appropriés.

(iv) Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;

(v) Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;

(vi) Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont

effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;

(vii) Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ;

(viii) Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles;

(ix) La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;

(x) Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;

(xi) Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

6.1. Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience appropriées et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises par le contrôle de la qualité.

7.1.2. Articles tirés des Bonnes pratiques de préparation

1.1.2. Une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés spécifiques pour la réaliser et la contrôler. La préparation est menée sous la responsabilité du pharmacien par des personnes compétentes et qualifiées au sens du CSP, dont les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie quels que soient leurs statuts, et suivant une

formation continue conformément aux textes en vigueur (Articles L. 4236-1, L. 4242-1 et L. 6155-1 du CSP) .

7.1.3. Articles tirés des Bonnes pratiques de préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

1.4 La gestion de la qualité est un concept large qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, avoir une influence sur la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les préparations sont conformes aux spécifications attendues, et de qualité requise pour l'usage auquel elles sont destinées. La gestion de la qualité intègre ces Bonnes Pratiques de Préparation (BPP).

1.5 Le système d'assurance qualité est soumis à une évaluation de son efficacité, et de son adéquation entre le présent texte et les pratiques mises en œuvre :

- un système documentaire est mis en place et maîtrisé ;
- les préparations sont formulées et réalisées selon l'état des connaissances scientifiques, médicales et pharmaceutiques ;
- les procédés de préparation et de contrôle sont clairement décrits et les règles figurant dans le présent texte sont appliquées ;
- les préparations ainsi réalisées n'entrent dans le circuit de dispensation qu'une fois réalisées, contrôlées et libérées conformément aux procédures établies ;
- des dispositions sont prises pour garantir la qualité de ces préparations jusqu'à leur date de péremption et leur délai limite d'utilisation après ouverture.

1.6 Les BPP constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les préparations pharmaceutiques sont fabriquées et contrôlées de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et leurs spécifications.

1.7 Les BPP s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques. Les exigences fondamentales des BPP sont les suivantes :

- le personnel est qualifié et formé à la fonction qu'il occupe; les responsabilités et les compétences sont clairement définies ;
- les locaux et équipements sont appropriés et adaptés aux préparations à réaliser ;
- tous les facteurs influençant la qualité des préparations sont évalués et sont décrits dans des documents appropriés ;
- tout procédé de préparation respecte le présent texte. Toutes les étapes requises par les procédures sont documentées. Les dossiers de lot sont établis de manière à permettre la traçabilité complète du lot de la préparation concernée jusqu'à sa libération et sa dispensation aux patients, en tenant compte des dispositions décrite au chapitre 7 si l'activité est externalisée
- la manipulation, le transport et le stockage des matières premières et des articles de conditionnement se déroulent de façon à garantir leur qualité pendant toute leur durée de validité ;
- la qualité des produits obtenus est évaluée et satisfait aux exigences ; l'évaluation est documentée et inclut : - un examen et une évaluation des documents de préparation ; - des contrôles qualité ; - une comparaison entre les résultats des contrôles qualité et les spécifications exigées ; - une évaluation des écarts éventuels.
- les lots ne sont libérés qu'après vérification et attestation de leur conformité aux spécifications requises ;
- les réclamations concernant les préparations pharmaceutiques, les Matières premières à Usage Pharmaceutiques (MPUP) et les articles de conditionnement sont examinées et étudiées afin de prendre les mesures correctives adaptées.

1.8 Le contrôle de la qualité fait partie des BPP ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les contrôles qualité nécessaires et appropriés sont réellement

effectués. Les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, les préparations utilisées pour la réalisation d'autres préparations et les préparations terminées ne sont libérées qu'après vérification de leur qualité et de leur conformité aux spécifications.

1.9 La nature du contrôle de la qualité est définie et justifiée en fonction de l'analyse de risque réalisée pour la préparation concernée.

7.2. Articles cités au chapitre 3.1.2.

7.2.1 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Fabrication

1.9. Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes :

(i) Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures autorisées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, et le cas échéant, pour la surveillance des paramètres environnementaux en ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication ;

(ii) Des échantillons de matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés selon des méthodes approuvées et par du personnel autorisé ;

(iii) Les méthodes de contrôle sont validées ;

(iv) Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement prouvant que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées ;

(v) Les produits finis contiennent des principes actifs pharmaceutiques conformes à la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique. Ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés ;

(vi) Des relevés sont établis à partir de l'examen des résultats et des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du produit comporte un examen et une revue

des documents de fabrication appropriés ainsi qu'une évaluation concernant les déviations par rapport aux procédures définies ;

(vii) Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant qu'une personne qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux exigences des autorisations appropriées, conformément à l'annexe 16 ;

(viii) Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante, conformément à l'annexe 19, pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Les échantillons de produits finis sont conservés dans leur conditionnement final

2.8 Le responsable du contrôle de la qualité assume généralement les tâches suivantes :

I. accepter ou refuser, selon ce qu'il juge approprié, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac et finis ;

II. s'assurer que tous les contrôles requis ont bien été effectués et que les dossiers correspondants ont été évalués ;

III. approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;

IV. agréer et contrôler les sous-traitants analytiques ;

V. s'assurer de l'entretien de son service, de ses locaux et de ses équipements ainsi que leur qualification ; VI. s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;

VII. s'assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est réalisée et adaptée aux besoins. Les autres tâches du contrôle de la qualité sont résumées au chapitre

PRINCIPE du chapitre 6 Le présent chapitre doit être lu conjointement à toutes les sections pertinentes du guide des BPF. Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et

appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement.

6.1. Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience appropriée et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises par le contrôle de la qualité.

7.2.2 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation

2.1. Généralités

Les contrôles font partie des bonnes pratiques de préparation. Ils garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que toutes les matières premières, tous les articles de conditionnement et toutes les préparations sont libérés pour l'utilisation dès lors que leur qualité a été jugée satisfaisante. L'évaluation des préparations terminées, en vue de leur libération pour la dispensation, prend en compte l'ensemble des données nécessaires, y compris les contrôles des matières premières (cf. chapitre 1.2.4. du présent guide) et des articles de conditionnement, les conditions de préparation, l'examen des documents de préparation, la conformité aux spécifications de la préparation terminée et l'examen du conditionnement final. L'activité de contrôle est indépendante de l'activité de préparation, pour autant que les effectifs de la structure le permettent. Les contrôles sont placés sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications requises et une expérience suffisante. Des moyens suffisants en personnel, en matériel et locaux sont disponibles afin que soit garantie la mise en œuvre efficace et fiable des contrôles.

2.3.4. Contrôles réalisés

Les contrôles réalisés concernent notamment les matières premières (substances actives, excipients et adjuvants de préparation), les articles de conditionnement, les préparations terminées et la surveillance de l'environnement. Dans la mesure du possible, les contrôles sont effectués par une personne différente de celle ayant préparé le produit. Les contrôles dont les résultats font l'objet de comptes-rendus datés et signés, sont de différents types, notamment :

- des contrôles physico-chimiques pour les matières premières (en considérant sa source et ses conditions d'échantillonnage définies aux chapitres 1.2.1 et 2.3.2) et pour les préparations terminées soumises à échantillothèque (selon les conditions définies au chapitre 1.5.6.) ; - des contrôles microbiologiques mentionnés par la pharmacopée pour les formes stériles et lorsque cela est nécessaire ;
- les contrôles mentionnés dans les monographies de la pharmacopée pour les matières premières (en considérant sa source et ses conditions d'échantillonnage définies aux chapitres 1.2.1 et 2.3.2) ; - les contrôles galéniques mentionnés par la pharmacopée pour les différentes formes pharmaceutiques des préparations terminées ;
- tout autre contrôle possible rendu nécessaire par le caractère de la préparation terminée, notamment la teneur en substance(s) active(s) ;
- le contrôle du conditionnement et de l'étiquetage de la préparation terminée ; - des mesures de radioactivité pour les médicaments radiopharmaceutiques ;
- des contrôles d'environnement (air, surfaces).

7.2.3 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

1.8 Le contrôle de la qualité fait partie des BPP ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les contrôles qualité nécessaires et appropriés sont réellement effectués. Les matières premières, les articles de conditionnement, les produits

intermédiaires, les préparations utilisées pour la réalisation d'autres préparations et les préparations terminées ne sont libérées qu'après vérification de leur qualité et de leur conformité aux spécifications.

2.12 Le pharmacien est responsable de l'observation des règles des BPP et de la qualité des préparations réalisées. Il est donc responsable notamment :

- de tâches liées au management du système qualité :
 - l'élaboration et la validation du dossier de préparation ;
 - l'approbation des procédures et des modes opératoires, y compris les modifications ;
 - la surveillance et le contrôle de l'environnement de préparation ;
 - l'hygiène et la sécurité dans les locaux ;
 - la validation des procédés ;
 - Le suivi et l'adéquation de la formation requise pour le personnel ;
 - le choix et la surveillance des conditions de stockage, des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, et les préparations terminées ;
 - le contrôle du respect des exigences des bonnes pratiques de préparation ;
 - la participation à des revues qualité ;
 - la mise en œuvre d'une procédure efficace de communication est en place pour remonter les problèmes de qualité en temps utile aux personnes appropriées ;
 - l'archivage des dossiers ;
 - la sélection des fournisseurs, des sous-traitants et des prestataires d'autres activités externalisées
- de tâches liées à la réalisation de la préparation :
 - s'assurer que les préparations sont réalisées et stockées en conformité avec les instructions correspondantes, en vue d'obtenir la qualité requise ;

- approuver les instructions concernant les opérations de réalisation de la préparation et vérifier leur stricte exécution ;
 - s'assurer que les dossiers de lot ont été évalués et signés par une personne autorisée ;
 - s'assurer de l'entretien des locaux et des équipements ainsi que de leur qualification ;
 - s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées.
- de tâches liées au contrôle de la qualité :
 - accepter ou refuser, selon ce qu'il juge approprié, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires et les préparations terminées ;
 - s'assurer que tous les contrôles requis ont été effectués et que les dossiers correspondants ont été évalués ;
 - s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées. Les autres tâches du contrôle de la qualité sont résumées au chapitre 6.

6.1 Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et leur analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération. L'ensemble garantit que les contrôles nécessaires et appropriés ont été bien effectués et que les MPUP, les articles de conditionnement et les préparations ne sont libérés qu'une fois que leur qualité a été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité participe à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité d'une préparation.

6.2 Le contrôle de la qualité pharmaceutique consiste en la mise en œuvre d'opérations de mesure (analyses) ou d'examen des caractéristiques des MPUP, des articles de conditionnement, des préparations en cours de réalisation et des préparations terminées en comparant les résultats obtenus aux exigences spécifiées. L'objectif est de déterminer s'ils sont conformes pour chacune de leurs caractéristiques, et de prendre pour chacun une décision d'acceptation ou de refus. Dans le cadre de la réalisation des préparations

pharmaceutiques, le contrôle permet de garantir que les analyses et opérations nécessaires et appropriées ont été effectuées en vue d'évaluer leur qualité pharmaceutique.

6.14 L'activité de contrôle est organisée de façon à permettre un contrôle indépendant de l'activité de préparation. Afin de garantir l'efficacité et la fiabilité des contrôles, des moyens suffisants et appropriés sont mis en œuvre.

6.18 Sauf exception justifiée, les contrôles sont effectués par une personne différente de celle ayant réalisé la préparation.

7.3. Articles cités au chapitre 3.2.1.

7.3.1. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Fabrication

PRINCIPE du Chapitre 4 Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF. Les différents types de documents et supports doivent tous être définis au sein du système de gestion de la qualité du fabricant. La documentation peut exister sous des formes variées, incluant les supports papier, électroniques ou photographiques. L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments. Le système de gestion de la qualité doit comporter des instructions suffisamment détaillées pour faciliter la compréhension partagée des exigences en complément d'un enregistrement suffisant des différents processus et l'évaluation de toute observation afin de pouvoir démontrer la mise en œuvre des différentes exigences au cours du temps. Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et enregistrer la conformité aux BPF : les instructions et les enregistrements / rapports. L'application de bonnes pratiques documentaires appropriée doit être mise en œuvre en fonction du type de document. Des contrôles appropriés doivent être mis en œuvre pour garantir la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents. Les instructions ne doivent pas comporter d'erreur, et doivent être disponibles par écrit. Le terme « écrit » signifie que ces documents doivent être enregistrés ou présentés sur un support à partir duquel les données peuvent être restituées sous une forme directement lisible.

DOCUMENTATION BPF NECESSAIRE (PAR TYPE):

Etat des lieux des établissements pharmaceutiques (site master file)¹ : document décrivant les activités du fabricant et de l'exploitant soumises aux BPF.

Instructions (consignes et exigences) :

Spécifications: décrivent en détail les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

Formules de fabrication, instructions de fabrication, de conditionnement et de contrôle: détaillent l'ensemble des matières premières, équipements et systèmes informatisés (s'il y a lieu) à mettre en œuvre (au cours de la fabrication) et précisent toutes les instructions de fabrication, de conditionnement, d'échantillonnage et de contrôle. Les contrôles en cours de fabrication et les technologies analytiques des procédés doivent être également décrits, le cas échéant, avec leurs critères d'acceptation.

Procédures: (également connues sous le nom de « procédures opératoires standardisées » ou POS) donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations.

Protocoles: donnent des instructions pour exécuter et enregistrer certaines opérations particulières.

Cahiers des charges: sont agréés entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour les activités externalisées.

Enregistrement / rapport :

Enregistrements: apportent la preuve des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions par exemple les opérations, les anomalies et investigations et permettent de retracer l'historique de chacun des lots fabriqués y compris du point de vue de leur distribution. Ces documents incluent l'ensemble des données brutes qui sont utilisées pour créer d'autres enregistrements. Pour les enregistrements en version électronique, les utilisateurs soumis aux exigences réglementaires doivent définir les informations correspondant aux données brutes – a minima, l'ensemble des informations ayant trait à des décisions qualité doivent être considérées comme des données brutes.

Certificats d'analyse: fournissent un résumé de l'ensemble des résultats des contrôles réalisés sur les échantillons de produits ou de composants² ainsi qu'une évaluation de leur conformité aux spécifications établies.

Rapports: documentent la réalisation d'exercices particuliers, de projets ou d'investigations, ainsi que leurs résultats, conclusions et recommandations.

4.7. Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile.

4.8. Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées.

4.9. Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.

4.13. Des spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis.

6.7. La documentation du laboratoire de contrôle de la qualité doit suivre les principes énoncés au chapitre 4. Une partie importante de la documentation a trait au contrôle de la qualité et les éléments suivants doivent être facilement disponibles pour ce département :

i. les spécifications ;

ii. les procédures décrivant l'échantillonnage, l'analyse et les enregistrements (y compris les documents de travail et/ou les cahiers de laboratoire), l'enregistrement et la vérification ;

iii. les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage/la qualification des instruments et la maintenance du matériel ; iv. une procédure d'investigation des résultats hors spécifications et des résultats hors tendances ; v. les rapports de contrôle et/ou les certificats d'analyse ;

vi. les données concernant la surveillance de l'environnement (air, eau et autres utilités), lorsque cela s'impose ;

vii. les dossiers de validation des méthodes de contrôle, le cas échéant.

6.16. Les résultats obtenus doivent être enregistrés. Les résultats des paramètres identifiés comme attributs qualité ou critiques doivent être évalués et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié.

6.17. Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes :

- i. le nom de la matière première ou du produit fini et, le cas échéant, son dosage ;
- ii. le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et/ou du fournisseur ;
- iii. les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;
- iv. les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse ; v. les dates des contrôles ;
- vi. les initiales des opérateurs ; vii. les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs, le cas échéant ;
- viii. une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit), la date et la signature du responsable désigné ; ix. la référence au matériel utilisé.

7.3.2. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation

2.3.1. Documents

Les documents utilisés suivent les principes énoncés au chapitre 3 "Gestion de la qualité et documentation". Des procédures écrites et validées stipulant de façon précise les opérations à effectuer sont mises à disposition du personnel pour être rigoureusement suivies. Ces procédures sont mises à jour régulièrement en fonction de l'évolution de la réglementation et de l'état des connaissances. Elles sont rédigées à partir des ouvrages de référence ou tout autre élément disponible jugé pertinent pour les contrôles, soit à partir des documents des fournisseurs pour les appareils de mesure. Les documents relatifs au contrôle de la qualité sont disponibles :

- spécifications ;
- procédures d'échantillonnage ;
- procédures de contrôle et enregistrements (y compris documents de travail utilisés lors de l'analyse et cahiers de laboratoire) ;
- résultats d'analyses et certificats de conformité ;
- données concernant la surveillance de l'environnement, le cas échéant ;
- résultats des validations des méthodes d'analyse ;
- procédures et enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel. Tout document concernant un lot est conservé un an au minimum après la date de péremption du lot. Les autres données originales comme les cahiers de laboratoire et les enregistrements sont conservés 5 ans au minimum après la date de libération du lot (cf. chapitre 3.5. du présent guide). Il est nécessaire de conserver certaines données, comme les résultats d'analyses et les données de surveillance de l'environnement, de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps.

2.3.3. Analyses

Les méthodes d'analyse sont validées (cf. chapitre 2.3.1. du présent guide). Les résultats, datés et signés, des analyses sont conservés dans le dossier de lot de la préparation (cf. annexe A § A.9.1.) et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul est soigneusement vérifié. Les enregistrements des analyses comprennent au moins les données suivantes :

- le nom du produit, le cas échéant, son dosage ;
- le numéro de lot et le nom du fournisseur ;
- les références aux spécifications correspondantes et aux procédures écrites de contrôle;
- les références des réactifs utilisés ;
- les résultats datés et signés des analyses, y compris les observations et les calculs, ainsi que les références à tout certificat d'analyse externe ;

- les dates des contrôles ;
- l'identification des opérateurs ;
- une décision d'acceptation ou de refus datée et signée.

La préparation, l'étiquetage, la conservation et la périodicité de recontrôle des réactifs, des substances et matériaux de référence, des solutions titrées et des milieux de culture font l'objet de procédures écrites. Les réactifs comportent une date limite de validité et/ou une date limite d'utilisation après ouverture du contenant. Les produits ou solutions de réactifs préparés en vue d'un usage prolongé portent la date de leur préparation, l'identification de celui qui les a préparés et la date limite d'utilisation. Pour les réactifs instables et les milieux de culture, la date de péremption et les conditions particulières de conservation sont indiquées sur l'étiquette. De plus, pour les solutions titrées, la dernière date de titrage et le titre en cours sont indiqués.

3.1.2.6. Les procédures générales décrivent les différents processus liés aux opérations de préparation et de contrôle, en particulier : le nettoyage, l'habillage, le contrôle de l'environnement, la réception des matières premières et articles de conditionnement, l'échantillonnage, l'analyse des prescriptions, l'étiquetage, la faisabilité de la préparation.

3.1.2.7. Les spécifications (cf. annexe A) décrivent en détail les exigences auxquelles répondent les produits utilisés (matières premières et articles de conditionnement) au cours de l'acte de préparation et pour la préparation terminée. La formule fait partie des spécifications des préparations terminées et indique toutes les matières premières et les quantités utilisées. Les spécifications sont à réévaluer périodiquement et à mettre à jour au vu du dernier état des connaissances et leurs modifications sont à tracer.

3.1.2.8. Des instructions de préparation, de conditionnement et de contrôle existent pour chaque préparation (cf. annexe A § A.6. et A.7.).

3.3.1. Création et modification: Les documents :

- sont créés, modifiés, diffusés selon un processus maîtrisé, par un pharmacien en charge de l'assurance de la qualité ;
- sont vérifiés, approuvés, indexés, datés et signés par les personnes compétentes et autorisées ;
- font l'objet d'une liste de référence indiquant la version en vigueur ;
- sont connus et compris des utilisateurs ;
- sont tenus à jour et accessibles à ceux qui en ont besoin, tout en respectant le secret professionnel;
- sont retirés de tous les points de diffusion et d'utilisation dès qu'ils ne sont plus valables, pour être archivés selon la réglementation.

Ils sont gérés par une procédure de maîtrise des documents qui prévoit leurs conditions de création, de modification, de gestion, de diffusion et d'archivage. La procédure de maîtrise des documents permet de s'assurer que, lors de leur création ou de leur modification, les documents :

- sont conçus de manière homogène ;
- portent un titre ou un objet définissant leur domaine d'application ;
- ont une origine identifiable (structure et auteurs) ; - sont indexés et comportent des indices de révision identifiant les versions ;
- comportent la mention des textes en vigueur et documents de référence, le cas échéant.

3.4.2.1. Réception des matières premières et articles de conditionnement Le processus de réception de chaque matière première ou article de conditionnement fait l'objet d'une procédure et chaque livraison est enregistrée (cf. annexe A § A.1.). L'étiquetage interne, la

mise en quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits font également l'objet de procédures.

A.2. Spécifications des matières premières et des articles de conditionnement Les spécifications des matières premières et des articles de conditionnement comportent, en fonction des cas :

A.2.1. leur description ;

A.2.2. la dénomination du fournisseur et si possible la dénomination du fabricant d'origine ;

A.2.3. la référence à une monographie de la pharmacopée, quand elle existe;

A.2.4. la dénomination utilisée dans la pharmacie et le numéro de code interne ;

A.2.5. des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;

A.2.6. les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;

A.2.7. les conditions et les précautions éventuelles de stockage, ainsi que l'existence de fiches de données de sécurité (Directive n° 2001/58 /CE du 27 juillet 2001) et l'appartenance à une liste de substances vénéneuses ;

A.2.8. la durée maximale de stockage avant recontrôle (en l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant ou par le fournisseur).

A.3. Spécifications des préparations terminées Les spécifications des préparations terminées comportent, en fonction des cas :

A.3.1. l'identification de la préparation (dénomination, forme pharmaceutique, dosage en substance(s) active(s)) ;

A.3.2. la composition qualitative et quantitative ;

A.3.3. les références des matières premières (cf. spécifications des matières premières) ;

A.3.4. les caractéristiques du conditionnement ; A.3.5. le nombre d'unités préparées par lot ;

A.3.6. les instructions d'échantillonnage et de contrôle avec les limites d'acceptation ou la référence des procédures correspondantes ;

A.3.7. les conditions et les précautions éventuelles de conservation ;

A.3.8. la durée de conservation ;

A.3.9. les conditions d'utilisation et la voie d'administration ;

A.3.10. l'ensemble des données ou références bibliographiques qui ont déterminé la faisabilité de la préparation.

7.3.3. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

1.10 Pour les préparations présentant un risque élevé (cf. Annexe III), des revues qualités périodiques des préparations sont menées afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications initialement décrites dans le dossier de préparation (cf. Annexe II) pour les matières premières, les produits intermédiaires et les préparations terminées. Ces revues permettent de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter aux produits et aux procédés. Elles alimentent l'analyse globale du risque lié à la préparation et sont normalement menées et documentées selon une périodicité appropriée et justifiée. Elles prennent en compte les revues précédentes. Elles comprennent notamment le suivi des éléments suivants :

- les matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour la préparation, notamment ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement, et la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives ;
- les résultats des contrôles qualité des préparations terminées ;

- les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;
- les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et de l'efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;
- les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;
- les retours, réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;
- la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de préparation ou aux équipements ;
- la qualification des principaux équipements et de leur utilité, par exemple les systèmes de traitement de l'air, de production et de distribution de l'eau ou de gaz comprimés ;
- les contrats et/ou cahiers des charges et/ou des plannings de maintenance techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

4.16 Des procédures d'échantillonnage (MPUP, articles de conditionnement, préparations terminées) sont établies ; elles comportent notamment des indications sur la (ou les) personne(s) autorisée(s) à prélever des échantillons, les méthodes et le matériel à utiliser, les quantités à prélever, toute précaution de manipulation pour la sécurité des personnes et toute précaution à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité. Des précisions relatives à l'échantillonnage sont disponibles au chapitre 6.

4.18 Des procédures sont établies pour les contrôles des produits (MPUP, articles de conditionnement et préparations terminées) détaillant les méthodes, le matériel à utiliser et les spécifications. Les contrôles effectués sont enregistrés. Les précisions relatives aux contrôles sont disponibles au chapitre 6.

4.34 Cette partie du dossier de préparation regroupe les spécifications et instructions des produits intermédiaires et des préparations terminées. Elle met notamment en évidence les

points critiques éventuels de la réalisation de la préparation. Elle est réalisée pour toutes les préparations. Elle permet la rédaction des formules et instructions de préparation et de conditionnement. Tous ces éléments sont à documenter et comprennent notamment :

- les spécifications pour les MPUP et le cas échéant, pour les articles de conditionnement ;
- les spécifications pour les produits intermédiaires et les préparations terminées ;
- les instructions de préparation qui comportent toutes les indications nécessaires pour la réalisation de la préparation (locaux, matériel, procédé...) ;
- les instructions de conditionnement qui permettent que l'étape de conditionnement soit réalisée conformément aux spécifications attendues ;
- des procédures sont établies pour l'étiquetage des préparations terminées, en conformité avec la réglementation en vigueur (cf. notamment les dispositions des articles Art. R. 5121-146-2 et R.5121-146-3). Un modèle de l'étiquetage utilisé est à conserver dans le dossier de préparation.

De L'ensemble de ces instructions découlent une ou plusieurs fiche(s) de préparation et une ou plusieurs fiche(s) de conditionnement.

4.40 Les éléments du dossier de lot, à renseigner au moment où chaque action est réalisée, sont les suivants :

- sur la préparation
 - dénomination, dosage en substance(s) active(s) et forme pharmaceutique de la préparation;
 - numéro de lot de la préparation ;
 - date de réalisation de la préparation ;
 - nom de la (des) personne(s) ayant contribué à la réalisation de la préparation ;
 - s'il y a lieu, le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante ;
 - date de péremption, date limite d'utilisation après ouverture, le cas échéant ;

- MPUP utilisées (substance(s) active(s) et excipient(s)): dénomination du fournisseur, numéro de lot ou nom et numéro de lot de la spécialité pharmaceutique utilisée, date de péremption ;
 - quantités ou volumes théoriques préparés ;
 - quantités pesées ou volumes mesurés (avec mention de la vérification prévue au chapitre 6);
 - tickets de pesées et autres enregistrements relatifs à la préparation (diagramme de stérilisation par exemple) ;
 - relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours de la préparation.
- sur le conditionnement
 - type de conditionnement ;
 - nombre d'unités à conditionner, et nombre d'unités conditionnées
 - étiquette (un exemplaire de l'étiquetage de la préparation peut être collé ou jointe à la fiche de préparation) et éventuellement la contre-étiquette ;
 - relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours du conditionnement ;
 - les opérateurs sont identifiés.
- sur les contrôles
 - résultats datés et signés des contrôles réalisés en cours de préparation ;
 - résultats datés et signés des contrôles physico-chimiques, pharmacotechniques et microbiologiques, et autres contrôles s'il y a lieu, réalisés sur la préparation terminée, ces résultats et leurs conclusions sont conservés dans le dossier de lot, y compris en cas de sous-traitance totale ou partielle de ces contrôles ;
 - tout autre document de contrôle nécessaire à la libération du lot ;
 - relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours des contrôles ;
 - les opérateurs sont identifiés.

- autres documents

- copie des prescriptions des préparations magistrales ;
- document relatif aux contrôles de l'environnement, le cas échéant ;
- documentation relative aux retours et réclamations et rappels de lots, le cas échéant ;
- certificat de destruction le cas échéant ;
- relevé d'anomalie(s) ;
- documents relatifs à la mise en échantillothèque de la préparation terminée, le cas échéant.

7.4. Articles cités au chapitre 3.2.2.

7.4.1 Articles tirés des Bonnes Pratiques de fabrication

1.8. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :

(i) Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;

(ii) Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées;

(iii) Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :

- un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
- des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- du matériel et des services adéquats
- des produits, récipients et étiquettes corrects ;
- des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
- un stockage et des moyens de transport appropriés.

(iv) Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;

(v) Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;

(vi) Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;

(vii) Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ;

(viii) Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles;

(ix) La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;

(x) Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;

(xi) Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

1.9. Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes:

(i) Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures autorisées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, et le cas échéant, pour la surveillance des paramètres environnementaux en ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication ;

(ii) Des échantillons de matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés selon des méthodes approuvées et par du personnel autorisé ;

(iii) Les méthodes de contrôle sont validées ;

(iv) Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement prouvant que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées ;

(v) Les produits finis contiennent des principes actifs pharmaceutiques conformes à la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique. Ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés ;

(vi) Des relevés sont établis à partir de l'examen des résultats et des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du produit comporte un examen et une revue des documents de fabrication appropriés ainsi qu'une évaluation concernant les déviations par rapport aux procédures définies ;

(vii) Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant qu'une personne qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux exigences des autorisations appropriées, conformément à l'annexe 16 ;

(viii) Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante, conformément à l'annexe 19, pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Les échantillons de produits finis sont conservés dans leur conditionnement final.

PRINCIPE du chapitre 2 La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée.

2.2 Le fabricant doit se doter d'un organigramme montrant clairement la position hiérarchique de la (des) personne(s) qualifiée(s) vis-à-vis des responsables de la production, du contrôle de la qualité, et s'il y a lieu, de l'assurance de la qualité ou de l'unité qualité visée par le point 2.5.

2.11 A côté de cette formation de base sur la théorie et la pratique du système de gestion de la qualité et des bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le responsable de la production, soit par le responsable du contrôle qualité. Les enregistrements de formation doivent être conservés.

7.4.2 Articles tirés des Bonnes Pratiques de préparation

1.1.4. L'organisation, l'hygiène, la protection et la formation du personnel réalisant des préparations sont conformes aux principes généraux des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière. Concernant l'hygiène du personnel en officine et en PUI, des instructions détaillées consacrées à l'hygiène sont établies et adaptées aux différentes activités. Elles comportent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les procédures sont comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans certaines zones dédiées. L'affectation à des activités ayant une incidence sur la qualité des prestations doit tenir compte de l'état de santé du personnel. Il est interdit de manger, de boire, de fumer, d'introduire et de conserver des denrées alimentaires ainsi que des médicaments personnels en-dehors des zones prévues à cet effet. Un organigramme précis est établi, ainsi que des fiches de fonction écrites définissant les tâches spécifiques des membres du personnel assumant des responsabilités pour les préparations et leurs contrôles et possédant les qualifications adéquates requises par les textes en vigueur.

2.2. Exigences fondamentales

Les exigences fondamentales sont les suivantes :

- Les installations sont adaptées,
- Le personnel est qualifié et régulièrement formé aux activités de contrôle,
- Des procédures écrites sont disponibles pour l'échantillonnage, l'analyse des matières premières et des préparations terminées et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement,
- Les échantillons sont prélevés selon des méthodes approuvées,
- Le matériel est qualifié et les méthodes d'analyse sont validées,
- Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement,
- L'évaluation de la préparation terminée comporte un examen et une revue critique des documents de préparation, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures écrites établies,
- Tout lot de préparation ne peut être libéré pour la dispensation que par un pharmacien et après que celui-ci se soit assuré qu'il répond aux spécifications requises,
- Des échantillons de référence des matières premières et des préparations terminées sont conservés, sauf exceptions justifiées, en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire (cf. chapitre 1.5.6).

A côté des missions et exigences mentionnées ci-dessus, le pharmacien a d'autres attributions telles que :

- l'établissement, la validation et la mise en œuvre des procédures écrites de contrôles ;
- la vérification du bon état de fonctionnement des matériels ;
- la tenue de l'échantillothèque;
- la vérification de l'étiquetage des récipients ;
- le contrôle de la stabilité des produits ;

- une participation aux enquêtes effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits et la mise en place de mesures correctives pouvant conduire à leurs rappels le cas échéant.

7.4.3. Articles tirés des Bonnes Pratiques de préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

2.1 La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la réalisation des préparations, reposent sur l'implication de l'ensemble du personnel. Pour cette raison, la pharmacie dispose d'un personnel qualifié, en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles sont clairement définies et comprises par les intéressés et l'ensemble de l'équipe. Tous les membres du personnel ont connaissance des principes d'assurance qualité qui les concernent ; il convient de leur assurer une formation au poste de travail et une formation continue permettant notamment, de connaître les instructions d'hygiène et de sécurité en rapport avec l'activité exercée.

2.7 L'établissement dispose d'un effectif suffisant en personnel qualifié et réévalué régulièrement pour assurer, en toutes circonstances, les achats, le stockage, la production, le contrôle, la libération des préparations pharmaceutiques, les tâches d'entretien, de maintenance et de suivi des équipements et des locaux. Certaines de ces opérations peuvent être sous-traitées dans les conditions prévues au chapitre 7.

2.8 Un organigramme présentant les liens hiérarchiques et fonctionnels est établi pour l'organisation du secteur de préparation et de contrôle au sens des chapitres 5 et 6.

7.5. Articles cités au chapitre 3.2.3.

7.5.1. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Fabrication

3.5. Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

3.26. Les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production. Ceci est particulièrement important pour les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes, qui devraient également être séparés les uns des autres.

3.27. Les laboratoires de contrôle doivent être conçus en vue de leur usage. Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers.

3.28. Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger des appareils sensibles, des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité par exemple.

3.40. Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de production et de contrôle.

3.41. Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés.

3.44. Le matériel défectueux doit si possible, être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

4.31. Les équipements principaux ou critiques en fabrication comme en contrôle de la qualité et les locaux de production doivent être accompagnés d'un cahier de route mentionnant, par ordre chronologique, et selon les cas, l'utilisation qui en est faite, les opérations d'étalonnage, d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations

6.5. Les locaux et équipements des laboratoires de contrôle de la qualité doivent répondre aux critères généraux et spécifiques correspondants détaillés au chapitre 3. Les équipements des laboratoires ne doivent pas être systématiquement déplacés entre zones à haut risque afin d'éviter toute contamination croisée accidentelle. Notamment, les laboratoires de microbiologie doivent être aménagés de sorte à minimiser le risque de contamination croisée.

6.6. Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des opérations de fabrication. Le recours à des laboratoires extérieurs, conformément aux principes détaillés au chapitre 7, Analyse en sous-traitance, est acceptable pour des raisons particulières, mais ce recours doit être mentionné dans les dossiers du contrôle de la qualité.

PRINCIPE de l'annexe 15 Cette annexe décrit les principes de qualification et de validation qui s'appliquent aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés utilisés pour la fabrication de médicaments, et qui peuvent être appliqués éventuellement aux substances actives sans ajouter toutefois de nouveaux prérequis à EudraLex, Volume 4, Partie II, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM). Les BPF stipulent que le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Tout changement

planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué. Les systèmes informatisés utilisés pour la fabrication de médicaments doivent également être validés selon les dispositions de l'Annexe 11. Les concepts et recommandations figurant dans l'ICH Q8, Q9, Q10 et Q11 doivent aussi être pris en compte.

7.5.2. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation

1.1.10. Les locaux et matériels (sols, cloisons, plafonds, mobiliers, éclairage, ventilation, traitement d'air, température, humidité, etc.) sont exclusivement réservés à l'exécution et au contrôle des préparations, sont adaptés aux opérations effectuées, sont nettoyés et désinfectés et sont conformes aux dispositions précisées dans les textes en vigueur. Les surfaces de travail du préparatoire sont lisses, imperméables, sans fissures et sont facilement nettoyables.

1.1.11. Les appareillages, les équipements et les installations de préparation ou de contrôle sont qualifiés avant utilisation : les certificats de qualification réalisés sous la responsabilité des fournisseurs selon les étapes décrites ci-dessous, sont conservés pendant la "durée de vie" de ces appareillages, équipements et installations. La qualification d'un équipement, définie dans le glossaire du présent guide, est divisée en trois étapes : qualification d'installation, qualification opérationnelle et qualification de performance, précédées de la qualification de conception pour l'acquisition d'un équipement.

1.1.18. L'accès aux zones de préparation et de contrôle est limité aux personnes habilitées par le pharmacien.

2.1. Généralités Les contrôles font partie des bonnes pratiques de préparation. Ils garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que toutes les

matières premières, tous les articles de conditionnement et toutes les préparations sont libérés pour l'utilisation dès lors que leur qualité a été jugée satisfaisante. L'évaluation des préparations terminées, en vue de leur libération pour la dispensation, prend en compte l'ensemble des données nécessaires, y compris les contrôles des matières premières (cf. chapitre 1.2.4. du présent guide) et des articles de conditionnement, les conditions de préparation, l'examen des documents de préparation, la conformité aux spécifications de la préparation terminée et l'examen du conditionnement final. L'activité de contrôle est indépendante de l'activité de préparation, pour autant que les effectifs de la structure le permettent. Les contrôles sont placés sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications requises et une expérience suffisante. Des moyens suffisants en personnel, en matériel et locaux sont disponibles afin que soit garantie la mise en œuvre efficace et fiable des contrôles.

2.3 Les locaux et matériels sont adaptés aux opérations effectuées et sont conformes aux dispositions précisées dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (Chapitre "Locaux et matériels" § 3.3.4.) et, pour les officines de pharmacie, dans le CSP (article R. 5125-10). Le secteur des contrôles est conçu et installé en vue de son usage. Il est spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage est adaptée aux échantillons et aux dossiers. En l'absence de moyens attribués ou existants à la pharmacie, le recours à d'autres laboratoires extérieurs à la pharmacie, pour réaliser des analyses en sous-traitance, est possible selon les exigences du chapitre 5.5.3. Ce recours est mentionné dans les dossiers de lots.

7.5.3. Articles tirés des Bonnes pratiques de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

3.4 Des programmes de qualification, de contrôle et de maintenance des locaux et des équipements susceptibles d'intervenir sur la qualité des préparations sont définis notamment pour :

- les systèmes de traitement d'air et d'eau (servant à la réalisation des préparations) ;

- les principaux équipements notamment les isolateurs, les hottes à flux d'air unidirectionnel, les postes de sécurité biologique, les stérilisateurs, les automates de préparation, les pompes péristaltiques ;
- les balances et autres instruments de mesure ;
- les instruments de contrôles.

3.13 L'accès aux zones de préparation et de contrôle est limité aux personnes autorisées par le pharmacien responsable des préparations.

3.26 Les zones de contrôle sont conçues en vue de leur usage. Elles sont suffisamment spacieuses pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées.

3.27 Les zones de contrôle sont en principe séparées des zones de préparation. Cependant pour limiter la dissémination de contaminants, ou pour faciliter le contrôle en « ligne » des préparations, l'activité de contrôle peut intervenir en zone de préparation.

3.28 Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaire pour le contrôle.

3.29 Lorsque des mises en culture de microorganismes sont réalisées, les contrôles microbiologiques sont réalisés dans une zone séparée du local de préparation.

3.40 Les matériels de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle présentent la précision nécessaire. Ils sont étalonnés selon la réglementation en vigueur. Leur bon fonctionnement est vérifié à intervalles réguliers et avant utilisation. En outre, les protocoles de ces contrôles et les traces de leur réalisation sont conservés dans son cahier de suivi.

3.43 Tout matériel défectueux est retiré des zones de préparation et de contrôle dans les meilleurs délais. En cas d'impossibilité de retrait immédiat de la zone, une identification est portée sur le matériel afin d'en interdire l'utilisation.

3.44 Les matériels, les équipements et les installations de préparation ou de contrôle sont qualifiés avant utilisation : les certificats de qualification sont conservés pendant toute leur "durée de vie"

3.45 La qualification, définie dans le glossaire du présent texte, est divisée en trois étapes :

- qualification d'installation ;
- qualification opérationnelle ;
- qualification de performance.

3.46 Lors de la réception d'un équipement neuf, ces 3 qualifications sont précédées de la qualification de conception pour l'acquisition d'un équipement.

3.48 Le pharmacien responsable des préparations prend la décision finale de qualification des matériels et des installations. Pour cela, il tient compte des références normatives et peut recourir à une évaluation du risque. Il définit les conditions de requalification et leur périodicité.

3.49 Entre deux opérations de qualification, le contrôle de certains paramètres permet de s'assurer du bon fonctionnement des matériels et installations. La fréquence, les modalités de réalisation et les critères d'acceptation de ces contrôles sont définis par le pharmacien responsable.

7.6. Articles cités au chapitre 3.3.1.

7.6.1 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Fabrication

4.14. Les spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement primaires ou imprimés doivent comporter (ou faire référence, en fonction des cas) :

a) leur description, y compris :

- le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ;
- la référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée ;
- le nom des fournisseurs agréés et, si possible, celui du fabricant original des composants ;
- un spécimen des articles de conditionnement imprimés ;

b) les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ;

c) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;

d) les conditions et précautions de stockage ; e) la durée maximale de stockage avant recontrôle.

5.34. Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le département du Contrôle Qualité et qui se trouvent en cours de validité.

5.35. Les fabricants de produits finis sont responsables des contrôles des matières premières, tels que définis dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ils peuvent utiliser tout ou partie des résultats de contrôle du fabricant autorisé de matières premières mais doivent, au minimum, procéder à un test d'identification³ de chaque lot, conformément à l'Annexe 8.

7.6.2 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation

1.2.1. Approvisionnement

Les matières premières à usage pharmaceutique utilisables pour les préparations peuvent provenir de différentes sources qui sont à rechercher selon l'ordre de priorité suivant :

- a) matières premières entrant dans la composition d'une spécialité pharmaceutique autorisée conformément aux dispositions de l'article L. 5121-8 du CSP, fournies par

l'établissement pharmaceutique de fabrication autorisé et étant du même fournisseur et de la même qualité que celle de ladite spécialité ;

b) matières premières fabriquées en France ou dans l'Union Européenne et provenant d'établissements, définis aux articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP, ayant des activités de fabrication (complète ou partielle ou réalisant divers procédés de division ou de conditionnement) ou de distribution (ayant des activités de reconditionnement et de réétiquetage) de matières premières à usage pharmaceutique, déclarés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou bien déclarés ou autorisés auprès des autorités compétentes des pays de l'Union Européenne et détenteurs d'un certificat de bonnes pratiques délivré par l'Afssaps ou par les autorités compétentes des pays de l'Union Européenne, conformément aux textes en vigueur ;

c) matières premières provenant d'autres établissements pharmaceutiques autorisés ou provenant de distributeurs (n'ayant pas d'activité de reconditionnement ou de réétiquetage) ou d'importateurs de matières premières à usage pharmaceutique définis aux articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP déclarés auprès de l'Afssaps ou bien déclarés ou autorisés auprès des autorités compétentes dans les pays de l'Union Européenne conformément aux textes en vigueur ;

d) lorsque la matière première en vrac n'est pas disponible et sous réserve d'une étude de faisabilité le pharmacien peut utiliser en tant que matières premières des spécialités pharmaceutiques définies à l'article L. 5111-2 du CSP (voir annexe B).

Pour les matières premières décrites à la pharmacopée, la conformité à la monographie doit être démontrée. La conformité à la monographie de la pharmacopée suppose que la monographie soit adaptée au contrôle de la matière première, en fonction du mode de préparation. Les CEP, (Certificate of suitability to the monograph of the European Pharmacopoeia), disponibles chez le fournisseur, sont réputés démontrer la capacité des méthodes de la monographie à contrôler efficacement la matière première objet du certificat. Les matières premières non enregistrées pour la médecine humaine ou non décrites à une pharmacopée officielle ne peuvent pas être utilisées comme matières premières pour les préparations, sauf exceptionnellement¹ en cas d'impossibilité d'approvisionnement par les sources décrites au premier paragraphe du chapitre 1.2.1. a),b),c),d), et sous réserve qu'elles aient bénéficié d'une expertise physico-chimique et toxicologique adaptée et sauf, le cas échéant, dans le cadre de recherches biomédicales.

Le pharmacien veille à ce que son fournisseur dispose d'un système d'assurance de la qualité permettant de garantir la reproductibilité et l'homogénéité de la qualité et la traçabilité des lots qui lui sont livrés. Le fournisseur fournit au pharmacien la garantie qu'il a mis en place un tel système d'assurance de la qualité par exemple par la présentation du certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'Afssaps ou par les autorités compétentes des pays de l'Union Européenne.

Les quantités de matières premières commandées sont en rapport avec une utilisation usuelle et avec les conditions d'approvisionnement de la pharmacie afin que la durée de stockage soit adaptée.

Lorsqu'il est envisagé, à titre exceptionnel, en lien avec le prescripteur, dans le cas où il n'existe pas de spécialité pharmaceutique permettant l'ajustement du dosage ou de la forme galénique et dans le cadre d'une pathologie pour laquelle cette spécialité n'existe pas, la préparation d'une forme pharmaceutique appropriée, issue du déconditionnement d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'importation en France peut être réalisée, après avoir évalué les conséquences d'une telle opération sur la qualité, la stabilité, la sécurité et l'efficacité de la préparation, en prenant en compte l'annexe B du présent guide.

Dans le cas de préparations injectables (nutrition parentérale, médicaments cytotoxiques ou autres), il est recommandé, chaque fois que l'étude de faisabilité le permet, de réaliser les préparations à partir des spécialités pharmaceutiques présentées sous forme injectable (solutions, lyophilisats, poudres, etc.).

Pour la réalisation des préparations, seuls les excipients décrits à la pharmacopée peuvent être utilisés. Toutefois, à défaut et lorsque la préparation n'est ni parentérale ni stérile ni pour inhalation, les excipients à usage alimentaire peuvent être utilisés dans les conditions d'approvisionnement et de contrôle requises par le présent guide.

1.2.2. Réception

A chaque livraison, un contrôle de l'intégrité du conditionnement primaire et une vérification de la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur pour chaque contenant de matière première sont réalisés. La matière première est conservée dans son conditionnement primaire d'origine, sous réserve qu'il soit approprié. L'extérieur des récipients est nettoyé si nécessaire. Les récipients reçus endommagés ou touchés par tout

autre incident visible qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit sont détectés et stockés dans une zone spécifique, en vue d'une destruction ou d'un refus. La réception des matières premières est enregistrée chronologiquement (cf. chapitre 3.4.2.1.). Les matières premières reçoivent un numéro d'ordre d'identification qui est reporté sur le conditionnement primaire. En cas de réception de plusieurs lots, ceux-ci sont considérés individuellement pour l'enregistrement, l'échantillonnage, le contrôle et l'acceptation. Le cas échéant, par exemple en cas d'étiquetage libellé en langue étrangère, chaque récipient de matière première porte une étiquette indiquant le titre de la monographie de la pharmacopée ou, à défaut, le nom en français utilisé au sein de la pharmacie et un numéro d'ordre d'identification.

1.2.4. Contrôles

Le pharmacien demande au fournisseur un certificat d'analyse daté et valide correspondant au lot fourni ; pour les substances actives, ce certificat doit en outre être signé et comporter le nom et l'adresse du fabricant d'origine de la substance active. En l'absence d'un tel document, le pharmacien s'assure par des contrôles appropriés de la conformité de la matière première à la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » et à sa monographie spécifique si elle existe (cf. chapitres 2.3.2 et 2.3.3). En cas de nonconformité, le pharmacien retourne la matière première au fournisseur. En cas de doute sur la qualité, un contrôle adapté est effectué avant mise en œuvre de la matière première. Au cas où il subsiste un doute sur la stabilité de la matière première, le pharmacien effectue également des contrôles adaptés avant de réaliser la préparation. Les contrôles sont réalisés selon les modalités décrites au chapitre 2.3. du présent guide. Si, à défaut d'une matière première disponible, une spécialité pharmaceutique est utilisée, aucun contrôle de celle-ci n'est exigé au titre de matière première. Si le(s) principe(s) actif(s) de la spécialité n'est (ne sont) pas décrit(s) à la pharmacopée, il est utile de demander au fabricant, une méthode d'identification et de dosage en vue du contrôle des préparations terminées. Au cas où une sous-traitance des contrôles est envisagée, elle ne peut concerner que les analyses qu'il n'est pas possible de réaliser au sein de la pharmacie dans les conditions prévues au chapitre 5 du présent guide.

1.3.4. Mise en œuvre des matières premières

Seules peuvent être utilisées dans la préparation les matières premières qui ont été libérées à l'issue du contrôle de la qualité dans les conditions prévues au chapitre 2.3.2. du présent guide et qui sont en cours de validité. La mise en œuvre des matières premières obéit à trois obligations :

- la méthode de mesure des quantités de matières premières à mettre en œuvre est choisie notamment en fonction de leur nature et de la quantité à mesurer ;
- la mesure du volume ou la pesée des quantités de matières premières fait l'objet d'enregistrements ;
- les matières premières sont identifiables de manière permanente au cours des opérations précitées.

Le matériel utilisé pour les pesées est de portée et de sensibilité adaptées aux masses mesurées. Les récipients servant à contenir et à mesurer des matières premières sont parfaitement propres et secs. Lors de la préparation, la nature de chaque matière première utilisée, ainsi que sa masse ou son volume, sont à vérifier indépendamment, soit par un moyen adapté et validé d'enregistrement automatique direct sur le contenant, soit par une seconde personne qualifiée au sens du CSP, et la vérification notée dans le dossier de lot de la préparation. Les mesures sont effectuées par du personnel qualifié et selon des procédures écrites et documentées. L'édition d'un ticket de pesée est recommandée. La pesée ou la mesure du volume des matières premières est réalisée de manière à ne pas altérer leurs qualités physico-chimiques et/ ou microbiologiques ni, si c'est le cas, rompre leur stérilité. La manipulation des matières premières, notamment pendant cette opération de pesée ou de mesure du volume, ne doit pas représenter un risque de contamination de l'environnement. A chaque opération, les récipients sont ouverts avec les mêmes précautions que celles utilisées pour l'échantillonnage et refermés en évitant toute contamination croisée avec d'autres matières premières et toute contamination microbienne (cf. chapitre 2.3.2. du présent guide).

Le délai entre les mesures des quantités ou de volumes nécessaires et la préparation est le plus court possible. Toutes les mesures de quantités ou de volumes sont enregistrées et reportées dans le dossier de lot de la préparation dont la composition est définie en annexe A § A.9. En cas d'utilisation de spécialités pharmaceutiques en tant que matières premières,

leurs conditionnements primaires ne sont pas ouverts avant la préparation. Dans le cas contraire, la conservation des spécialités est à valider

2.3.2.2. Contrôle.

Dans le cas des matières premières :

- émanant d'un établissement pharmaceutique de fabrication autorisé (au sens du chapitre 1.2.1. a) du présent guide,
 - ou émanant, selon les dispositions des articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP, d'un établissement ayant des activités de fabrication (complète ou partielle ou réalisant divers procédés de division ou de conditionnement) ou de distribution (ayant des activités de reconditionnement et de réétiquetage) de matières premières à usage pharmaceutique fabriquées en France ou dans l'Union Européenne, et déclaré à l'Afssaps ou bien déclaré ou autorisé auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne et détenteur d'un certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'Afssaps ou par l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne au sens du chapitre 1.2.1.b) du présent guide,
 - et disposant pour chaque contenant d'un système d'inviolabilité,
 - et disposant du certificat d'analyse défini au chapitre 1.2.4. du lot correspondant,
- ces matières premières font l'objet d'une vérification de cohérence entre le contenant et le certificat d'analyse fournis.

Dans tous les autres cas de matières premières :

- émanant d'autres établissements pharmaceutiques autorisés,
- ou émanant de distributeurs (n'ayant pas d'activité de reconditionnement et de réétiquetage), ou émanant d'un importateur de matières premières à usage pharmaceutique définis aux articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP déclarés à l'Afssaps ou bien déclarés ou autorisés auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne,
- ou ne disposant pas pour chaque contenant de système d'inviolabilité,
- ou ne disposant pas du certificat d'analyse défini au chapitre 1.2.4. du lot correspondant, ces matières premières font l'objet d'un prélèvement et d'un contrôle complet (cf. chapitre 1.2.4.).

Dans le cas des matières premières émanant d'autres fournisseurs que ceux cités aux deux paragraphes précédents, chaque contenant fait l'objet d'un prélèvement et d'un contrôle complet.

A.2. Spécifications des matières premières et des articles de conditionnement

Les spécifications des matières premières et des articles de conditionnement comportent, en fonction des cas :

- A.2.1. leur description ;
- A.2.2. la dénomination du fournisseur et si possible la dénomination du fabricant d'origine ;
- A.2.3. la référence à une monographie de la pharmacopée, quand elle existe;
- A.2.4. la dénomination utilisée dans la pharmacie et le numéro de code interne ;
- A.2.5. des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;
- A.2.6. les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- A.2.7. les conditions et les précautions éventuelles de stockage, ainsi que l'existence de fiches de données de sécurité (Directive n° 2001/58 /CE du 27 juillet 2001) et l'appartenance à une liste de substances vénéneuses ;
- A.2.8. la durée maximale de stockage avant recontrôle (en l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant ou par le fournisseur).

7.6.3 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

5.9 Seuls des MPUP et des articles de conditionnement approuvés et libérés en vue de leur usage peuvent être employés pour la préparation.

6.36 L'un des paramètres critiques à prendre en compte pour orienter le contrôle des matières premières est leur source d'approvisionnement.

6.37 Les MPUP peuvent être répertoriées en 3 catégories selon leur provenance et leurs caractéristiques. Les contrôles à réaliser sont indiqués pour chaque catégorie.

1er catégorie et contrôles associés

6.38 Les MPUP répondant aux critères listés ci-dessous font l'objet d'une vérification de recevabilité :

- les matières premières émanant d'un établissement pharmaceutique de fabrication autorisé (conformément aux dispositions des articles L. 5124-1 et L.5124-3 du CSP);
- ou émanant, selon les dispositions des articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP, d'un établissement ayant des activités de fabrication (complète ou partielle ou réalisant divers procédés de division ou de conditionnement) ou de distribution (ayant des activités de reconditionnement et de réétiquetage) de MPUP fabriquées en France ou dans l'Union Européenne, et autorisé ou déclaré soit à l'ANSM soit auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne ;
- et détenteur pour les substances actives d'un certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'ANSM ou par l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne ; • et disposant pour chaque contenant d'un système d'inviolabilité ;
- et disposant du certificat d'analyse du lot correspondant.

6.39 La vérification de la recevabilité de la matière première consiste à s'assurer de :

- la concordance entre la commande et le produit reçu muni de son système d'inviolabilité ;
- la vérification de la présence d'un certificat d'analyse du lot et de sa conformité ;
- l'adéquation entre la dénomination, le numéro de lot et la date de péremption figurant sur le conditionnement de la matière première et ceux figurant sur le certificat d'analyse ;
- la présence d'une date de péremption sur le conditionnement ;
- la vérification de la cohérence entre la version du référentiel inscrit sur le certificat d'analyse et celle en vigueur au moment de la réalisation des analyses de contrôle par le fabricant ;

- la vérification de la présence du certificat de conformité aux BPF du fournisseur pour les substances actives.

6.40 La traçabilité de cette vérification est assurée.

6.41 La constitution d'une échantillothèque n'est pas obligatoire pour ces MPUP.

2^{ème} catégorie et contrôles associés

6.42 Utilisation comme MPUP d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'importation. Si, à défaut d'une matière première disponible adaptée, une spécialité pharmaceutique est utilisée, aucun contrôle de celle-ci n'est exigé au titre de « matière première ».

6.43 Le déconditionnement fait toujours l'objet d'une évaluation des conséquences d'une telle opération sur la qualité, la stabilité, la sécurité et l'efficacité de la préparation, en prenant compte de l'Annexe IV du présent guide.

6.44 L'utilisation d'une spécialité comme MPUP n'exonère pas du contrôle de la préparation pharmaceutique terminée.

6.45 La constitution d'une échantillothèque n'est pas obligatoire pour cette catégorie.

3^{ème} catégorie et contrôles associés

6.46 Les matières premières dont les critères figurent ci-dessous font l'objet d'un contrôle complet, en plus des points vérifiables de la recevabilité :

- les matières premières émanant d'autres établissements pharmaceutiques autorisés (non fabricants);

- ou émanant de distributeurs (n'ayant pas d'activité de reconditionnement et de réétiquetage), ou émanant d'un importateur de MPUP définis à l'article L. 5138-2 du CSP autorisés ou déclarés à l'ANSM ou bien déclarés ou autorisés auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne ;
- ou d'autres fournisseurs non déclarés ni autorisés par l'ANSM ou par une autre autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne.

6.47 De plus, en l'absence d'au moins un des éléments listés ci-dessous, un contrôle complet est à réaliser sur la MPUP :

- les contenants disposent d'un système d'inviolabilité ;
- les MPUP disposent d'un certificat d'analyse du lot correspondant ;
- les contenants disposent d'une date de péremption ou d'une date de re-contrôle ;
- les substances actives disposent d'un certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

6.48 Le contrôle complet consiste à s'assurer de la conformité de la matière première aux exigences de la Pharmacopée. Ces exigences sont notamment définies dans :

- la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » (Ph. Eur. n° 2034) ;
- la monographie spécifique de la matière première dans le cas où elle existe.

6.49 En l'absence de référentiel disponible, des contrôles physico-chimiques et toxicologiques sont mis en œuvre afin de prouver que la qualité de la matière première est adaptée à son usage.

6.50 La constitution d'une échantillothèque pour cette catégorie de MPUP est obligatoire.

6.51 Pour les matières premières décrites à la Pharmacopée, la conformité à la monographie est démontrée. L'existence d'un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne (CEP)

délivré par l'EDQM14 donne des garanties supplémentaires. Sa présence est un critère de choix pour la sélection de la source d'approvisionnement des MPUP.

7.7. Articles cités au chapitre 3.3.2.

7.7.1 Articles tirés des Bonnes Pratique de Fabrication

5.45. La sélection, la qualification, l'approbation et le suivi des fournisseurs des articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières.

7.7.2 Articles tirés des Bonnes Pratique de Préparation

1.2.6. Articles de conditionnement

L'approvisionnement, la réception et la conservation des articles de conditionnement primaires et extérieurs fait l'objet de la même attention que celle apportée aux matières premières. Le choix des articles de conditionnement est notamment effectué afin que toute ouverture inopportune ou altération du conditionnement des préparations terminées soit facilement décelable. Le pharmacien effectue une vérification de la conformité des articles de conditionnement par rapport aux monographies de la pharmacopée européenne, quand elles existent, et aux spécifications requises. Les textes des articles de conditionnement pré-imprimés sont vérifiés.

7.7.3 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

6.56 La vérification de la recevabilité des articles de conditionnement consiste à s'assurer de:

- la concordance entre la commande et le produit ;
- la vérification de l'intégrité de l'emballage et du conditionnement primaire ;
- la vérification, le cas échéant, de la présence d'un certificat d'analyse de conformité à la Pharmacopée, et/ou de spécifications internes (stérilité, certificat de stérilisation ...) ;
- la vérification, le cas échéant, du marquage CE ;

- le cas échéant, la concordance avec le Bon A Tirer.

7.8. Articles cités au chapitre 3.3.3.

7.8.1. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Fabrication

6.11. Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- i. la méthode d'échantillonnage ;
- ii. le matériel à utiliser ;
- iii. la quantité d'échantillons à prélever ;
- iv. les instructions pour toute sous-division de l'échantillon ; v. le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement ;
- vi. l'identification des contenants prélevés ;
- vii. toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux ;
- viii. les conditions de stockage ;
- ix. les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.

6.12. Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produits dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés, pour surveiller les étapes les plus critiques d'un procédé de fabrication (par exemple : le début ou la fin d'un procédé de fabrication). Le plan d'échantillonnage utilisé doit être justifié de manière appropriée et basé sur une approche de gestion du risque.

6.13. Les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés. Ces récipients doivent être manipulés de sorte à minimiser le

risque de contamination croisée et de protéger les échantillons de mauvaises conditions de stockage.

6.14. Des informations complémentaires sur les échantillons de référence et les échantillons modèles sont données à l'annexe 19.

LD.8. ÉCHANTILLONNAGE DES MATIÈRES PREMIÈRES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

PRINCIPE L'échantillonnage est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. On ne peut tirer de conclusions valables pour l'ensemble du lot à partir d'essais effectués sur des échantillons non représentatifs. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité. Note : l'échantillonnage fait l'objet du chapitre 6 (points 11 à 14) du guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Cette ligne directrice donne des indications supplémentaires sur l'échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement.

PERSONNEL

1. Le personnel chargé de l'échantillonnage doit recevoir une formation initiale et continue pour pouvoir procéder à un échantillonnage correct. Cette formation doit porter sur :

- les plans d'échantillonnage,
- les procédures écrites d'échantillonnage,
- les techniques et le matériel de prélèvement, - les risques de contamination croisée, - les précautions à prendre en ce qui concerne les substances instables ou stériles,
- l'importance de l'examen de l'aspect extérieur des matériaux, des récipients et des étiquettes,
- l'importance de l'enregistrement de toute circonstance imprévue ou inhabituelle.

MATIÈRES PREMIÈRES

2. L'identité d'un lot entier de matières premières ne peut normalement être garantie que si des échantillons individuels sont prélevés dans tous les récipients contenant ce même lot et qu'un essai d'identification est effectué sur chaque échantillon. Il est possible de ne prélever qu'un certain nombre de récipients lorsqu'une procédure validée a été établie afin de garantir que l'identité mentionnée sur l'étiquette de chaque récipient renfermant des matières premières n'est jamais incorrecte.

3. Cette validation doit notamment tenir compte des éléments suivants :

- la nature et le statut du fabricant et du fournisseur et leur connaissance des bonnes pratiques de fabrication de l'industrie pharmaceutique,
- le système d'assurance de la qualité du fabricant des matières premières,
- les conditions de production et de contrôle des matières premières,
- la nature des matières premières et des médicaments auxquels elles sont destinées.

Dans ces conditions, il est possible qu'une procédure validée dispensant de l'essai d'identification sur chaque récipient puisse être admise pour :

- des matières premières provenant d'un fabricant ou d'une usine ne produisant qu'un seul produit,
- des matières premières provenant directement d'un fabricant ou livrées dans un récipient scellé par le fabricant, à condition que l'expérience montre sa fiabilité et que l'acheteur (le fabricant du médicament) ou un organisme officiellement agréé procède régulièrement à des audits du système d'assurance de la qualité du fabricant. Il est peu probable qu'une procédure puisse être validée d'une manière satisfaisante pour :
- des matières premières fournies par un intermédiaire (par exemple un courtier) et dont le fabricant est inconnu ou ne subit pas d'audits,
- des matières premières destinées à des produits à usage parentéral.

4. La qualité d'un lot de matières premières peut être évaluée grâce au prélèvement et à l'analyse d'un échantillon représentatif. Les échantillons utilisés pour les essais d'identification peuvent être employés à cet effet. Le nombre d'échantillons prélevés pour la préparation d'un échantillon représentatif doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan

d'échantillonnage. Le nombre d'échantillons individuels pouvant être mélangés pour former un échantillon moyen doit également être défini en tenant compte de la nature de la matière première, du fournisseur et de l'homogénéité de l'échantillon moyen.

ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

5. Le plan d'échantillonnage des articles de conditionnement doit notamment tenir compte des éléments suivants : la quantité reçue, la qualité exigée, la nature du matériel (par exemple, articles de conditionnement primaire ou imprimés), les méthodes de production, ainsi que la connaissance du système d'assurance de la qualité du fabricant de ces articles, fondée sur des audits. Le nombre d'échantillons prélevés doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage

7.8.2. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation

2.3.2.1. Echantillonnage.

Le prélèvement d'échantillons (cf. chapitre 1.2.4. du présent guide) s'effectue selon des procédures écrites précisant :

- la méthode d'échantillonnage ;
 - le matériel à utiliser ;
 - le type et la nature du récipient à utiliser ;
 - les instructions de nettoyage et de stockage du matériel d'échantillonnage ;
 - la quantité d'échantillons à prélever ; - les instructions pour toute division éventuelle de l'échantillon ;
 - l'identification des conditionnements à partir desquels des échantillons ont été prélevés ;
 - toute précaution particulière à observer, particulièrement lors de l'échantillonnage des produits stériles ou dangereux ;
 - toute précaution pour éviter toute contamination croisée avec d'autres matières premières et toute contamination microbienne ;
 - les conditions de stockage.
- Les échantillons sont représentatifs du lot dont ils sont issus.

3.4.2.4. Echantillonnage et échantillothèque

Des procédures d'échantillonnage (matières premières, articles de conditionnement, préparation terminée) sont établies ; elles comportent des indications sur la (ou les) personne(s) autorisée(s) à prélever des échantillons, les méthodes et le matériel à utiliser, les quantités à prélever, toute précaution de manipulation pour la sécurité des personnes et toute précaution à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité. Une procédure de gestion de l'échantillothèque est établie selon les dispositions du chapitre 1.5.6. et de l'annexe A §A.10 du présent guide.

7.8.3. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

6.73 Le contrôle peut s'appliquer à toutes les entités reçues ou produites (contrôle à 100%) ou s'opérer sur un nombre limité d'entités représentatives (contrôle par échantillonnage). Il peut s'appliquer à une seule unité ou à un lot de préparations.

6.74 L'échantillonnage est représentatif du lot. A certains stades de la préparation, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène.

6.75 Dans le cas où le lot se composerait de plusieurs sous-lots, un plan d'échantillonnage de chaque sous-lot est réalisé afin de s'assurer que le lot est bien homogène.

6.76 Dans le cas d'un contrôle par échantillonnage, la procédure précise s'il s'agit :

- d'un échantillonnage simple : 1 seul prélèvement de n unités ;
- d'un échantillonnage multiple : plusieurs prélèvements de n unités.

6.77 Dans le cas d'un échantillonnage multiple, la procédure indique la destination de chaque prélèvement :

- prélèvement de n unités destiné aux contrôles pharmacotechniques ;
- prélèvement de n unités destiné aux contrôles physico-chimiques ;
- prélèvement de n unités destiné aux contrôles microbiologiques, notamment pour les préparations terminées stériles ;
- prélèvement de n unités destiné à un éventuel contrôle supplémentaire suite à une non-conformité du premier prélèvement ;
- prélèvement de n unités destiné à l'échantillothèque quand elle est requise ou prévue par la procédure.

7.9. Articles cités au chapitre 3.4.

7.9.1 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Fabrication

3.43. Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à des procédures écrites ; celles-ci doivent préciser les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.

4.29. Des politiques, procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, le cas échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établis pour :

- les validations et qualifications des procédés, des équipements et des systèmes ;
- le montage des appareils et leur étalonnage ;
- les transferts de technologie ;
- l'entretien, le nettoyage et la désinfection ;
- les questions de personnel, y compris les listes de signatures, la formation aux BPF et aux questions techniques, l'habillement et l'hygiène et la vérification de l'efficacité de la formation;
- la surveillance de l'environnement ;
- la lutte contre les nuisibles ;
- les réclamations ;
- les rappels ;
- les retours ;
- la maîtrise des changements ;
- les investigations des déviations et des non conformités ;
- les audits qualité interne / conformité aux BPF ;

- le cas échéant, les résumés de données (par exemple, la revue qualité produit) ;
- les audits des fournisseurs.

5.43. Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés.

6.3. L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.

6.4. Le personnel du département de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever des échantillons et mener les investigations nécessaires.

6.7. La documentation du laboratoire de contrôle de la qualité doit suivre les principes énoncés au chapitre 4. Une partie importante de la documentation a trait au contrôle de la qualité et les éléments suivants doivent être facilement disponibles pour ce département :

- i. les spécifications ;
- ii. les procédures décrivant l'échantillonnage, l'analyse et les enregistrements (y compris les documents de travail et/ou les cahiers de laboratoire), l'enregistrement et la vérification ;
- iii. les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage/la qualification des instruments et la maintenance du matériel ;
- iv. une procédure d'investigation des résultats hors spécifications et des résultats hors tendances ;
- v. les rapports de contrôle et/ou les certificats d'analyse ;

- vi. les données concernant la surveillance de l'environnement (air, eau et autres utilités), lorsque cela s'impose ;
- vii. les dossiers de validation des méthodes de contrôle, le cas échéant.

6.9. Il est conseillé de conserver certaines données (par exemple : les résultats d'analyses, les rendements, les données de surveillance de l'environnement) de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps. Tous les résultats hors tendances ou résultats hors spécifications doivent être traités et faire l'objet d'investigations.

6.23. Les milieux de culture doivent être préparés conformément aux exigences du fabricant, sauf justification scientifique contraire. La performance de tous les milieux de culture doit faire l'objet d'une vérification avant leur emploi.

9.3. En cas d'analyse microbiologique des surfaces dans une salle propre, la validation doit être effectuée sur la méthode de prélèvement pour confirmer que les agents désinfectants n'ont pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.

7.9.2 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation

2.1. Généralités

Les contrôles font partie des bonnes pratiques de préparation. Ils garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que toutes les matières premières, tous les articles de conditionnement et toutes les préparations sont libérés pour l'utilisation dès lors que leur qualité a été jugée satisfaisante. L'évaluation des préparations terminées, en vue de leur libération pour la dispensation, prend en compte l'ensemble des données nécessaires, y compris les contrôles des matières premières (cf. chapitre 1.2.4. du présent guide) et des articles de conditionnement, les conditions de préparation, l'examen des documents de préparation, la conformité aux spécifications de la préparation terminée et l'examen du conditionnement final. L'activité de contrôle est indépendante de l'activité de

préparation, pour autant que les effectifs de la structure le permettent. Les contrôles sont placés sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications requises et une expérience suffisante. Des moyens suffisants en personnel, en matériel et locaux sont disponibles afin que soit garantie la mise en œuvre efficace et fiable des contrôles.

2.3.4. Contrôles réalisés

Les contrôles réalisés concernent notamment les matières premières (substances actives, excipients et adjuvants de préparation), les articles de conditionnement, les préparations terminées et la surveillance de l'environnement. Dans la mesure du possible, les contrôles sont effectués par une personne différente de celle ayant préparé le produit. Les contrôles dont les résultats font l'objet de comptes-rendus datés et signés, sont de différents types, notamment :

- des contrôles physico-chimiques pour les matières premières (en considérant sa source et ses conditions d'échantillonnage définies aux chapitres 1.2.1 et 2.3.2) et pour les préparations terminées soumises à échantillothèque (selon les conditions définies au chapitre 1.5.6.) ;
- des contrôles microbiologiques mentionnés par la pharmacopée pour les formes stériles et lorsque cela est nécessaire ;
- les contrôles mentionnés dans les monographies de la pharmacopée pour les matières premières (en considérant sa source et ses conditions d'échantillonnage définies aux chapitres 1.2.1 et 2.3.2) ;
- les contrôles galéniques mentionnés par la pharmacopée pour les différentes formes pharmaceutiques des préparations terminées ;
- tout autre contrôle possible rendu nécessaire par le caractère de la préparation terminée, notamment la teneur en substance(s) active(s) ;
- le contrôle du conditionnement et de l'étiquetage de la préparation terminée;
- des mesures de radioactivité pour les médicaments radiopharmaceutiques ;
- des contrôles d'environnement (air, surfaces).

3.4.2.8. Environnement

Des procédures sont établies, autant que de besoin, pour : - l'accès aux locaux de préparation;

- l'entretien des locaux, leur nettoyage et leur désinfection ;

- la gestion des déchets liés aux préparations ;

- la surveillance de l'environnement (qualité de l'air, de l'eau, état des surfaces...).

7.9.2 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

3.4 Des programmes de qualification, de contrôle et de maintenance des locaux et des équipements susceptibles d'intervenir sur la qualité des préparations sont définis notamment pour :

- les systèmes de traitement d'air et d'eau (servant à la réalisation des préparations) ;
- les principaux équipements notamment les isolateurs, les hottes à flux d'air unidirectionnel, les postes de sécurité biologique, les stérilisateurs, les automates de préparation, les pompes péristaltiques ;
- les balances et autres instruments de mesure ;
- les instruments de contrôles.

4.19 Des procédures sont établies, en fonction de la classe d'empoussièrement et de la nature des préparations réalisées pour :

- l'accès aux locaux ou zones ;
- l'entretien des locaux ou des zones et le cas échéant leur maintenance ;
- la gestion des déchets liés ;
- la surveillance de l'environnement.

6.4 Les contrôles pouvant être mis en œuvre afin d'assurer la qualité des préparations pharmaceutiques sont :

- des contrôles de recevabilité documentaire (MPUP, réactifs, étalons de référence...);
- des contrôles physico-chimiques ;
- des contrôles pharmacotechniques ;
- des contrôles microbiologiques ;
- des contrôles de radioactivité le cas échéant ;
- des contrôles de l'environnement (air, surfaces, eau) ;
- et tous autres contrôles jugés nécessaires.

6.11 Pour les contrôles de l'environnement, l'utilisation de référentiels adaptés est nécessaire.(11 Pour information les normes NF ISO 14644 et NF ISO 14698 sont adaptées au moment de la publication de ce guide.)

7.10. Articles cités au chapitre 3.5.1

7.10.1 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Fabrication

Spécifications pour les produits intermédiaires et vrac

4.15. Des spécifications pour les produits intermédiaires et les produits vrac doivent être établies pour les opérations critiques ou bien s'ils sont achetés ou destinés distribués. Ces spécifications doivent être comparables, selon le cas, à celles des matières premières ou des produits finis.

Spécifications pour les produits finis

4.16. Les spécifications pour les produits finis doivent comporter (ou faire référence):

- a) le nom désignant le produit et, le cas échéant, à son numéro de code interne ;
- b) la formule ;
- c) une description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement ;
- d) des instructions d'échantillonnage et de contrôle ;
- e) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- f) les conditions de stockage et, le cas échéant, à toute précaution particulière de manipulation;
- g) la date de péremption.

5.5. Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication et jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution.

5.12. À tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et , le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage, si nécessaire et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être mentionné.

5.13. Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel et les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et sous la présentation propre de l'établissement. Outre les indications portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut du produit (par exemple en quarantaine, accepté, refusé propre, ...).

5.43. Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés.

5.63. Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant.

5.64. L'examen des produits finis et les documents nécessaires pour la libération du produit destiné à la vente sont décrits au chapitre 6 (Contrôle de la Qualité)

5.69. La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, doit être prise en considération par le département du contrôle de la qualité.

6.3. L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de

fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.

6.12. Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produits dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés, pour surveiller les étapes les plus critiques d'un procédé de fabrication (par exemple : le début ou la fin d'un procédé de fabrication). Le plan d'échantillonnage utilisé doit être justifié de manière appropriée et basé sur une approche de gestion du risque.

6.18. Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, doivent être réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité et les résultats doivent être enregistrés.

7.10.2 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation

1.3.5. Réalisation de la préparation

La préparation est réalisée en respectant les instructions de préparation (cf. chapitre 3.4.2.2. et annexe A § A.6. du présent guide) et ses spécifications comportant notamment la composition qualitative et quantitative détaillée (cf. chapitre 3. 4.2.5. et annexe A § A.3.).

Dans le cas de préparations orales pulvérulentes réalisées à partir d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France, l'excipient principal de sa formulation peut s'avérer le plus approprié en tant qu'excipient diluant. Les instructions de préparation détaillent notamment chaque étape de la préparation (cf. chapitre 3.4.2.2. du présent guide).

La préparation est réalisée d'une manière continue de la mise en œuvre des matières premières jusqu'à la préparation terminée en excluant, sauf justification technique, la conservation d'un produit à un stade intermédiaire qui devra dans ce cas être muni d'un étiquetage permettant son identification précise.

Chaque fois que cela est nécessaire, un contrôle en cours permet de garantir le bon déroulement des opérations.

Dans la zone de préparation et de contrôle, tout contenant est identifié par le nom et le statut du contenu (par exemple : préparation en cours, préparation en attente de contrôle, déchets de fabrication).

Le relevé des données relatives au déroulement des opérations est fait au fur et à mesure, notamment pour faciliter les bilans comparatifs et détecter une éventuelle anomalie lors de la préparation.

1.5.1. Contrôles

Les préparations terminées en attente de contrôle sont maintenues en quarantaine, isolées des préparations acceptées et des préparations refusées. Une identification appropriée signale que la préparation est en attente de contrôle, acceptée ou refusée. L'examen des préparations et les documents nécessaires pour les contrôles et pour la libération des préparations sont décrits au chapitre 2.3. du présent guide

2.3.4. Contrôles réalisés

Les contrôles réalisés concernent notamment les matières premières (substances actives, excipients et adjuvants de préparation), les articles de conditionnement, les préparations terminées et la surveillance de l'environnement. Dans la mesure du possible, les contrôles sont effectués par une personne différente de celle ayant préparé le produit. Les contrôles dont les résultats font l'objet de comptes-rendus datés et signés, sont de différents types, notamment :

- des contrôles physico-chimiques pour les matières premières (en considérant sa source et ses conditions d'échantillonnage définies aux chapitres 1.2.1 et 2.3.2) et pour les préparations terminées soumises à échantillothèque (selon les conditions définies au chapitre 1.5.6.) ;
- des contrôles microbiologiques mentionnés par la pharmacopée pour les formes stériles et lorsque cela est nécessaire ;

- les contrôles mentionnés dans les monographies de la pharmacopée pour les matières premières (en considérant sa source et ses conditions d'échantillonnage définies aux chapitres 1.2.1 et 2.3.2) ;
- les contrôles galéniques mentionnés par la pharmacopée pour les différentes formes pharmaceutiques des préparations terminées ;
- tout autre contrôle possible rendu nécessaire par le caractère de la préparation terminée, notamment la teneur en substance(s) active(s) ;
- le contrôle du conditionnement et de l'étiquetage de la préparation terminée;
- des mesures de radioactivité pour les médicaments radiopharmaceutiques ;
- des contrôles d'environnement (air, surfaces).

3.4.2.5. Contrôle

Des procédures sont établies pour le contrôle des produits (matières premières, articles de conditionnement et préparations terminées), détaillant les méthodes, les spécifications et l'appareillage à utiliser. Les contrôles effectués sont enregistrés (cf. chapitre 2.3. du présent guide). Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles répondent l'ensemble des produits utilisés au cours de l'acte de la préparation et la préparation terminée.

Le contenu des spécifications des matières premières et des articles de conditionnement et celui des spécifications des préparations terminées sont décrits à l'annexe A § A.2. et A.3.

A.3. Spécifications des préparations terminées

Les spécifications des préparations terminées comportent, en fonction des cas :

A.3.1. l'identification de la préparation (dénomination, forme pharmaceutique, dosage en substance(s) active(s)) ;

A.3.2. la composition qualitative et quantitative ;

- A.3.3. les références des matières premières (cf. spécifications des matières premières);
- A.3.4. les caractéristiques du conditionnement ;
- A.3.5. le nombre d'unités préparées par lot ;
- A.3.6. les instructions d'échantillonnage et de contrôle avec les limites d'acceptation ou la référence des procédures correspondantes ;
- A.3.7. les conditions et les précautions éventuelles de conservation ;
- A.3.8. la durée de conservation ;
- A.3.9. les conditions d'utilisation et la voie d'administration ;
- A.3.10. l'ensemble des données ou références bibliographiques qui ont déterminé la faisabilité de la préparation.

7.10.2 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

5.51 Les contrôles en cours de préparation et les contrôles de l'environnement qui ont été définis dans le dossier de préparation (cf. Annexe II partie 3) sont effectués et enregistrés.

5.69 La personne responsable du contrôle, et le cas échéant, la personne responsable des opérations de préparation évalue s'il est nécessaire d'effectuer des contrôles supplémentaires sur la préparation.

5.70 La personne en charge de la libération des préparations décide, après évaluation de tous les documents pertinents, notamment des résultats de contrôles supplémentaires, si la préparation en cours de réattribution peut être libérée. Cette libération est enregistrée dans le dossier de lot de la préparation correspondante.

6.57 Les contrôles comprennent :

- les paramètres critiques du procédé de préparation nécessitant éventuellement des contrôles intermédiaires ;
- les aspects pharmacotechniques ;
- les aspects physico-chimiques ;
- les aspects microbiologiques, le cas échéant ;
- les systèmes d'enregistrement (chromatogrammes, vidéo...) ;
- la conformité de l'étiquetage ;
- l'adéquation entre la prescription et l'étiquetage de la préparation terminée.

6.58 Les contrôles sont réalisés conformément aux procédures et modes opératoires. Pour chaque préparation, ils sont listés dans l'Annexe II partie 3 du dossier de préparation.

6.59 Les contrôles à effectuer sont fonction de l'évaluation du risque, basée sur les critères suivants :

- le type de préparation pharmaceutique : extemporanée ou pouvant être stockée ;
- la destination de la préparation ou du lot de préparations : préparation destinée à un seul patient ou lot destiné à plusieurs patients ;
- la forme pharmaceutique réalisée ;
- la classification de la préparation au regard de l'Annexe III ;
- le type d'opération pharmaceutique nécessaire à la réalisation de la préparation ;
- le nombre d'unités préparées ;
- le caractère destructif ou non des opérations de contrôle.

6.60 Exemples de contrôles pouvant être attendus (liste non limitative) :

- pour toutes les formes pharmaceutiques :
 - des contrôles sur la quantité et qualité de MPUP mises en œuvre, le caractère organoleptique de la préparation, le rendement... ;
 - un contrôle de l'étiquetage.
- pour les formes pharmaceutiques multi-doses, une vérification des quantités (volume, masse,...) est réalisée ; le cas échéant le dispositif d'administration est contrôlé.

6.61 Pour les formes pharmaceutiques unitaires, une uniformité de masse est réalisée selon les normes de la Pharmacopée ou selon une méthode adaptée et équivalente à la Pharmacopée.

6.62 Pour les préparations destinées à être stockées, ou lorsqu' un lot de préparations est destiné à plus de 10 patients, une uniformité de teneur est réalisée. Si ce contrôle n'est pas mis en place, la mise en œuvre d'un ou plusieurs contrôles intermédiaire(s) ou final(aux) permettant de s'assurer de la bonne qualité de la préparation terminée, est organisé. Ce peut être le cas par exemple lors de la réalisation de gélules contenant uniquement la substance active.

6.63 L'absence de contrôles ou un nombre restreint de contrôles est justifié dans le dossier de préparation.

7.11. Articles cités au chapitre 3.5.2.

7.11.1 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Fabrication

6.26. Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié continu permettant la détection de tout problème de stabilité (par exemple : tout changement du taux des impuretés ou du profil de dissolution) relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final.

6.27. L'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.

6.28. Ces dispositions s'appliquent principalement aux médicaments dans leur conditionnement final, mais il peut être envisagé d'inclure également les produits vrac dans ce programme. Par exemple, quand un produit vrac est stocké pendant une longue période avant d'être conditionné et/ou expédié d'un site de production vers un site de conditionnement, l'impact sur la stabilité du produit conditionné doit être évalué et étudié dans les conditions ambiantes. De plus, le programme doit inclure les produits intermédiaires qui sont stockés et utilisés pendant des périodes prolongées. Les études de stabilité sur les produits reconstitués sont menées pendant la phase de développement et ne nécessitent pas un programme de suivi de la stabilité. Cependant, si nécessaire, le suivi de la stabilité des produits reconstitués peut également être réalisé.

6.29. Le programme de suivi de la stabilité doit être établi dans un protocole écrit suivant les principes énoncés au chapitre 4 et les résultats doivent faire l'objet d'un rapport. Les équipements utilisés pour mener ce programme (notamment les enceintes climatiques) doivent être qualifiés et entretenus conformément aux principes du chapitre 3 et de l'annexe 15.

6.30. Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité doit s'appliquer à toute la durée de validité du produit et doit inclure notamment les paramètres suivants :

- i. le nombre de lot(s) par dosage et les différentes tailles de lots, le cas échéant ;
- ii. les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques, microbiologiques et biologiques;
- iii. les critères d'acceptation ;
- iv. les références aux méthodes de contrôle ; v. la description du/des système(s) de fermeture des contenants ; vi. les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses) ;
- vii. la description des conditions de stockage (les conditions ICH/VICH normalisées pour les essais à long terme, compatibles avec l'étiquetage du produit, doivent être utilisées) ;
- viii. tout autre paramètre spécifique du médicament.

6.31. Le protocole pour le programme de suivi de la stabilité peut être différent de celui de l'étude de stabilité initiale à long terme déposé dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché à condition que cela soit justifié et documenté dans le protocole (par exemple la fréquence des contrôles ou lors de la mise à jour des recommandations ICH/VICH),.

6.32. Le nombre de lots et la fréquence des contrôles doivent fournir suffisamment de données pour permettre une analyse de tendance. Sauf exception dûment justifiée, au moins un lot par an doit être inclus dans le programme d'études de stabilité, incluant chaque produit fabriqué, chaque dosage et chaque type de conditionnement primaire si cela est pertinent (sauf si aucun lot n'a été fabriqué durant cette année). Pour les produits dont le programme de suivi de la stabilité nécessite normalement l'utilisation d'animaux et lorsqu'aucune méthode alternative validée n'est disponible, la fréquence des contrôles peut tenir compte d'une approche de type bénéfice-risque. Le principe d'une approche matricielle ou d'encadrement des résultats peut être appliqué si cela est scientifiquement justifié dans le protocole.

6.33. Dans certains cas, il est nécessaire d'inclure des lots supplémentaires dans le programme de suivi de la stabilité. Par exemple, une étude de stabilité doit être conduite après tout changement ou déviation significatif du procédé de fabrication ou de conditionnement. Tout retraitement partiel ou total et toute opération de récupération de produit doivent être également pris en compte.

6.34. Les résultats des études de stabilité doivent être communiqués aux personnes occupant des postes-clés, en particulier à la ou aux personnes qualifiées. Lorsque les études de stabilité sont menées sur un site différent du site de fabrication du produit vrac ou du produit fini, un contrat écrit doit être établi entre les parties concernées. Les résultats des études de stabilité doivent être disponibles sur le site de fabrication pour permettre leur examen par l'autorité compétente.

6.35. Les résultats hors spécifications ou les tendances anormales significatives doivent faire l'objet d'une investigation. Tout résultat hors spécification confirmé ou toute dérive significative affectant les lots de produits libérés sur le marché doit être communiqué à l'autorité compétente. L'impact éventuel sur les lots mis sur le marché doit être examiné selon les principes du chapitre 8 du présent guide et en concertation avec les autorités compétentes.

6.36. Une synthèse de toutes les données du programme obtenues, incluant toute conclusion provisoire, doit être rédigée et conservée. Cette synthèse doit être soumise à une revue périodique

LD.19. ÉCHANTILLON DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLON MODÈLE

1. CHAMP DE LA LIGNE DIRECTRICE

1.1. Cette Ligne Directrice du guide des bonnes pratiques de fabrication donne des directives relatives au prélèvement et à la détention des échantillons de référence des matières premières, des articles de conditionnement ou des produits finis et des échantillons modèles des produits finis.

1.2. Les exigences spécifiques aux médicaments expérimentaux à usage humain sont décrites dans la Ligne Directrice 13 de ce guide.

1.3. Cette annexe contient également des directives concernant le prélèvement des échantillons modèles pour les médicaments faisant l'objet d'importations ou de distributions parallèles.

2. PRINCIPE

2.1. Les échantillons sont conservés dans le double objectif de réaliser des contrôles analytiques et de conserver un échantillon du produit fini dans son conditionnement final. Les échantillons peuvent ainsi être divisés en deux catégories : Echantillon de référence : échantillon d'un lot de matière première, d'article de conditionnement ou de produit fini, conservé pour être analysé en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné. Quand leur stabilité le permet, des échantillons de référence des étapes intermédiaires critiques (par exemple celles nécessitant un contrôle analytique et une libération) ou des produits intermédiaires qui ne sont pas restés sous le contrôle effectif du fabricant (par exemple au cours du transport), doivent également être conservés. Echantillon modèle : échantillon de produit fini dans son conditionnement final. Il est conservé pour identification, par exemple de la présentation, du conditionnement, de l'étiquetage, de la notice, du numéro de lot, de la date de péremption, en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné. Dans des circonstances exceptionnelles, par exemple dans le cas où de petites quantités de produit sont conditionnées pour différentes destinations, ou dans le cas de produits très onéreux, cette exigence peut être satisfaite sans la détention

d'échantillons supplémentaires. Dans de nombreux cas, les échantillons de référence et les échantillons modèles de produits finis se présenteront de manière identique, c'est à dire sous forme d'unités de produits finis dans leur conditionnement final. Dans de telles circonstances, les échantillons de référence et les échantillons modèles peuvent être considérés comme interchangeables.

2.2. Comme précisé aux points 7 et 8, le site fabricant, le site importateur ou le site libérateur du lot doit conserver des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles de chaque lot de produit fini. Le site fabricant doit également conserver un échantillon de référence de chaque lot de matière première (sauf exception – voir point 3.2 ci-dessous) et/ou de chaque lot de produit intermédiaire. Des échantillons de référence de chaque lot d'article de conditionnement primaire et imprimé doivent être conservés dans chaque site de conditionnement. Les articles de conditionnement imprimés faisant partie des échantillons de référence et/ou des échantillons modèle du produit fini peuvent être acceptés.

2.3. Les échantillons de référence et/ou les échantillons modèles sont des éléments de traçabilité du lot de produit fini ou du lot de matière première qui peuvent être évaluées, par exemple, dans le cadre d'une réclamation relative à la qualité d'un produit, d'une enquête relative à la conformité du produit à l'autorisation de mise sur le marché, à l'étiquetage ou au conditionnement, ou à un signalement de pharmacovigilance.

2.4. Les enregistrements relatifs à la traçabilité des échantillons doivent être conservés et tenus à la disposition des autorités compétentes.

3. DURÉE DE CONSERVATION

3.1. Les échantillons de référence et les échantillons modèles de chaque lot de produit fini doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption. L'échantillon de référence doit être contenu dans son conditionnement primaire ou dans un conditionnement composé du même matériau que le conditionnement primaire dans lequel le produit est mis sur le marché (pour les médicaments vétérinaires autres que les médicaments immunologiques, voir aussi l'annexe 4, paragraphes 8 et 9 des bonnes pratiques de fabrication européennes).

3.2. Les échantillons de matières premières (autres que les solvants, les gaz ou l'eau utilisés dans les procédés de fabrication) doivent être conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit, sauf lorsque la législation de l'Etat Membre où a lieu la fabrication exige une période plus longue. Cette durée peut être raccourcie si la durée de stabilité de la matière première, mentionnée dans ses spécifications, est inférieure. Les articles de conditionnement doivent être conservés pendant toute la durée de vie du produit fini concerné.

4. TAILLE DES ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET DES ÉCHANTILLONS MODÈLES

4.1. L'échantillon de référence doit être d'une taille suffisante pour permettre de réaliser au moins deux analyses complètes en conformité avec le dossier d'autorisation de mise sur le marché, évalué et approuvé par les autorités compétentes. Si nécessaire, chaque série d'analyse sera effectuée sur des unités de conditionnement non ouvertes. Toute dérogation à cette règle doit être justifiée et approuvée par les autorités compétentes

4.2. Le cas échéant, certaines réglementations nationales concernant la taille des échantillons de référence, et si nécessaire, des échantillons modèles doivent être appliquées

4.3. Les échantillons de référence doivent être représentatifs du lot de matière première, de produit intermédiaire ou de produit fini dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés dans le but de surveiller les étapes les plus critiques d'une production (par exemple le début ou la fin d'un procédé de fabrication). Lorsqu'un lot est conditionné en plusieurs opérations distinctes de conditionnement, au moins un échantillon modèle doit être prélevé pour chaque opération de conditionnement. Toute dérogation à cette règle doit être justifiée et validée par les autorités compétentes.

4.4. Il convient de s'assurer que tout le matériel et les équipements nécessaires à l'analyse sont toujours disponibles, ou facilement accessibles, de manière à réaliser tous les contrôles demandés dans les spécifications, jusqu'à un an après la date de péremption du dernier lot fabriqué.

5. CONDITIONS DE CONSERVATION

5.1. La conservation d'échantillons de référence de produits finis et de substances actives doit être réalisée en conformité avec les recommandations relatives aux conditions de stockage des médicaments et des substances actives¹ .

5.2. Les conditions de conservation doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché (par exemple : stockage réfrigéré si nécessaire).

6. CONTRATS DE SOUS-TRAITANCE

6.1. Quand le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas la même entité légale que celle(s) du (des) responsable(s) de la libération de lot dans l'Espace Economique Européen, la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles doit être définie par contrat écrit entre les différentes parties, en conformité avec le Chapitre 7 du présent guide. Les mêmes dispositions s'appliquent lorsqu'une activité de fabrication ou de libération de lot est réalisée sur un établissement autre que celui responsable de la mise sur le marché dans l'Espace Economique Européen : la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles doit être définie par contrat écrit entre les différentes parties.

6.2. La personne qualifiée qui certifie un lot pour la vente ou l'expédition doit s'assurer que les quantités appropriées d'échantillons de référence et/ou d'échantillons modèles sont disponibles dans un délai raisonnable. Si nécessaire, les modalités d'accès doivent être définies dans un contrat écrit.

6.3. Si plusieurs établissements sont impliqués dans la fabrication d'un produit fini, l'existence de contrats écrits doit garantir la maîtrise du prélèvement et du lieu de détention des échantillons de référence et des échantillons modèles.

7. ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE – GÉNÉRALITÉS

7.1. Les échantillons de référence sont destinés à l'analyse et, par conséquent, doivent être mis à disposition d'un laboratoire possédant des méthodes validées. Au sein de l'Espace Economique Européen, les contrôles analytiques des matières premières doivent être effectués dans l'établissement assurant leur mise en œuvre. Pour les produits finis fabriqués dans l'Espace Economique Européen, les analyses doivent être effectuées dans l'établissement où ils sont fabriqués.

7.2. Concernant les produits finis fabriqués dans un pays situé hors de l'Espace Economique Européen :

7.2.1 Dans le cas où il existe un Accord de Reconnaissance Mutuelle (ARM), les échantillons de référence peuvent être prélevés et stockés dans le site de fabrication. Ces dispositions doivent être couvertes par un contrat écrit (comme décrit au point 6), établi entre l'établissement importateur en charge de la libération du lot du produit importé et le fabricant situé hors de l'Espace Economique Européen.

7.2.2 Dans le cas où il n'existe aucun Accord de Reconnaissance Mutuelle, les échantillons de référence des médicaments doivent être prélevés et conservés dans un établissement fabricant autorisé, situé dans l'Espace Economique Européen. Les conditions de prélèvement de ces échantillons doivent être définies dans un contrat écrit, établi entre les différentes parties concernées. Ces échantillons devront de préférence être conservés dans l'établissement en charge des contrôles après importation.

7.2.3 Les échantillons de référence des matières premières et des articles de conditionnement doivent être conservés sur le site où ils ont été utilisés pour la fabrication du médicament.

8. ÉCHANTILLONS MODÈLES

GÉNÉRALITÉS

8.1. Un échantillon modèle doit être représentatif du lot de produit fini tel que distribué dans l'Espace Economique Européen. Il peut être examiné afin de vérifier la conformité d'éléments, autres que techniques, avec l'autorisation de mise sur le marché ou la législation européenne. De préférence, celui-ci doit être conservé dans l'établissement où se trouve la personne qualifiée qui certifie le lot de produit fini.

8.2. Conformément aux dispositions du point 8.1 ci-dessus, lorsqu'il existe un Accord de Reconnaissance Mutuelle (ARM) et que des échantillons de référence sont conservés chez un fabricant situé hors de l'Espace Economique Européen (chapitre 7.2.2 ci-dessus), des échantillons modèles doivent être conservés au sein de l'espace Economique Européen.

8.3. Les échantillons modèles doivent être conservés dans les locaux d'un établissement fabricant autorisé, de manière à être rapidement mis à disposition des autorités compétentes.

8.4. Si, au sein de l'Espace Economique Européen, plusieurs sites de fabrication sont impliqués dans la fabrication, l'importation, le conditionnement, le contrôle ou la libération de lots de produits, la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons modèles doit être définie dans un contrat écrit entre les parties concernées.

7.11.2. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation

1.5.2. Date limite d'utilisation

La date limite d'utilisation des préparations terminées est fixée à la suite d'études bibliographiques et/ou d'essais de stabilité. A défaut, la date limite d'utilisation ne peut dépasser un mois. Cette limite peut être réduite en fonction de la stabilité de la préparation.

1.5.6. Échantillothèque

a) Echantillothèque des matières premières :

Un échantillon de chaque lot de matières premières est conservé dans une échantillothèque (cf. annexe A § A.10.) pendant au moins un an après la date limite d'utilisation, en cas d'approvisionnement en-dehors des établissements définis au chapitre 1.2.1. a) et b) du présent guide ou lorsque le fournisseur ne présente pas de certificat d'analyse du lot correspondant ou que le contenant ne dispose pas de système d'inviolabilité.

b) Echantillothèque des préparations terminées :

Un échantillon de chaque lot de préparations terminées (cf. chapitre 2.3.2. et 8.1.11. du présent guide) est conservé, sauf exceptions justifiées et sauf pour les préparations magistrales préparées pour un seul patient. La quantité minimale conservée permet de réaliser au moins une analyse complète.

Ces échantillons sont conservés dans les conditions prévues pour la préparation pendant une durée au moins égale à leur date limite d'utilisation augmentée d'un an, sauf exceptions justifiées (cf. chapitre 8.1.11. pour les médicaments expérimentaux).

L'échantillothèque est à gérer en tenant compte des informations du registre des échantillons de l'échantillothèque (cf. annexe A § A.10.). Echantillothèque des médicaments expérimentaux : cf. 8.1.11.

2.3.2.3. Echantillons pour échantillothèque.

Les entrées et les sorties d'échantillons de l'échantillothèque font l'objet d'un enregistrement (cf. annexe A § A.10. du présent guide) avec notification de leur utilisation en cas de sortie. Afssaps - 03/12/2007 32 Les récipients contenant des échantillons portent une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date d'échantillonnage, la date limite d'utilisation et le numéro d'enregistrement dans l'échantillothèque. Les échantillons de chaque lot de matières premières, sauf solvants, gaz et eau qui font par ailleurs l'objet de contrôles, sont conservés dans une échantillothèque, dans les conditions définies au chapitre 1.5.6. Un échantillon de chaque lot de préparation terminée est conservé dans une

échantillothèque dans les conditions prévues au chapitre 1.5.6. Pour certaines préparations dont la conservation poserait des problèmes particuliers, d'autres conditions de prélèvement et de conservation d'échantillons sont définies dans une procédure.

7.11.3. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publiques en juillet 2019

6.41 La constitution d'une échantillothèque n'est pas obligatoire pour ces MPUP.(1^{ère} catégorie de MPUP)

6.64 Un échantillon de chaque lot de préparations terminées est conservé, sauf exception justifiée. La quantité minimale conservée permet de réaliser au moins l'analyse complète décrite dans la procédure de contrôle.

6.45 La constitution d'une échantillothèque n'est pas obligatoire pour cette catégorie. (2^{ème} catégorie de MPUP)

6.50 La constitution d'une échantillothèque pour cette catégorie de MPUP est obligatoire. (3^{ème} catégorie de MPUP)

6.64 Un échantillon de chaque lot de préparations terminées est conservé, sauf exception justifiée. La quantité minimale conservée permet de réaliser au moins l'analyse complète décrite dans la procédure de contrôle.

6.65 Pour les préparations dont le lot est destiné à un seul patient cette échantillothèque n'est pas obligatoire.

6.66 Ces échantillons sont conservés dans les conditions prévues pour la préparation pendant une durée au moins égale à leur date limite d'utilisation augmentée d'un an, sauf exception justifiée.

6.67 Un registre pouvant être informatisé permet d'assurer la gestion de l'échantillothèque :

- Les entrées et les sorties d'échantillons de l'échantillothèque font l'objet d'un enregistrement avec notification de leur utilisation en cas de sortie ;
- Les récipients contenant des échantillons sont clairement identifiés en mentionnant, notamment au minimum de façon apparente, le numéro de lot, la date d'échantillonnage, la date limite d'utilisation, le numéro d'enregistrement dans l'échantillothèque et la mention « Ne pas dispenser », ou via un code traçable à l'ensemble de ces informations.

6.68 Pour certaines préparations dont la conservation pose des problèmes particuliers, d'autres conditions de prélèvement et de conservation d'échantillons sont définies dans une procédure.

6.84 Les méthodes analytiques utilisées pour l'étude de la stabilité des préparations permettent la quantification de la ou les substance(s) active(s) et des produits de dégradation et de détecter toute autre modification des caractéristiques de la préparation. Elles font l'objet d'une validation.

6.85 La stabilité microbiologique concerne l'ensemble des préparations réalisées et conservées avec pour objectif de démontrer au cours du temps le maintien de la qualité microbiologique en accord avec les monographies de la Pharmacopée Européenne.

7.12. Articles cités au chapitre 3.6.1.

7.12.1. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Fabrication

6.15. Les méthodes d'analyse doivent être validées. Un laboratoire ayant recours à une méthode d'analyse et n'ayant pas procédé à la validation initiale est tenu de vérifier le caractère approprié de la méthode d'analyse. Toutes les opérations de contrôle décrites dans l'autorisation de mise sur le marché ou le dossier technique doivent être réalisées conformément aux méthodes approuvées.

ANNEXE 15 : QUALIFICATION ET VALIDATION

9. VALIDATION DES MÉTHODES D'ANALYSE

9.1. Toutes les méthodes analytiques utilisées dans pour la qualification, la validation ou les opérations de nettoyage doivent être validées avec une limite de détection et de quantification appropriée, si nécessaire, comme défini dans le chapitre 6 d'EudraLex, Volume 4, Partie I, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

9.2. En cas d'analyse microbiologique du produit, la méthode doit être validée pour confirmer que le produit n'a pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.

9.3. En cas d'analyse microbiologique des surfaces dans une salle propre, la validation doit être effectuée sur la méthode de prélèvement pour confirmer que les agents désinfectants n'ont pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.

7.12.2. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation

1.1.12. Toute méthode de préparation et de contrôle est validée avant sa mise en œuvre. Toutes les modifications de ces méthodes sont suivies impérativement d'une nouvelle validation. Les résultats des validations sont conservés conformément aux règles d'archivage (cf. chapitre 3.5. du présent guide).

2.2. Exigences fondamentales

Les exigences fondamentales sont les suivantes :

- Les installations sont adaptées,
- Le personnel est qualifié et régulièrement formé aux activités de contrôle,
- Des procédures écrites sont disponibles pour l'échantillonnage, l'analyse des matières premières et des préparations terminées et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement,
- Les échantillons sont prélevés selon des méthodes approuvées,
- Le matériel est qualifié et les méthodes d'analyse sont validées,
- Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement,
- L'évaluation de la préparation terminée comporte un examen et une revue critique des documents de préparation, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures écrites établies,
- Tout lot de préparation ne peut être libéré pour la dispensation que par un pharmacien et après que celui-ci se soit assuré qu'il répond aux spécifications requises,
- Des échantillons de référence des matières premières et des préparations terminées sont conservés, sauf exceptions justifiées, en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire (cf. chapitre 1.5.6).

A côté des missions et exigences mentionnées ci-dessus, le pharmacien a d'autres attributions telles que : - l'établissement, la validation et la mise en œuvre des procédures écrites de contrôles ;

- la vérification du bon état de fonctionnement des matériels ;
- la tenue de l'échantillothèque ;
- la vérification de l'étiquetage des récipients ;
- le contrôle de la stabilité des produits ;

- une participation aux enquêtes effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits et la mise en place de mesures correctives pouvant conduire à leurs rappels le cas échéant.

2.3.3. Analyses

Les méthodes d'analyse sont validées (cf. chapitre 2.3.1. du présent guide). Les résultats, datés et signés, des analyses sont conservés dans le dossier de lot de la préparation (cf. annexe A § A.9.1.) et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul est soigneusement vérifié.

Les enregistrements des analyses comprennent au moins les données suivantes :

- le nom du produit, le cas échéant, son dosage ;
- le numéro de lot et le nom du fournisseur ;
- les références aux spécifications correspondantes et aux procédures écrites de contrôle;
- les références des réactifs utilisés ;
- les résultats datés et signés des analyses, y compris les observations et les calculs, ainsi que les références à tout certificat d'analyse externe ;
- les dates des contrôles ;
- l'identification des opérateurs ;
- une décision d'acceptation ou de refus datée et signée.

La préparation, l'étiquetage, la conservation et la périodicité de recontrôle des réactifs, des substances et matériaux de référence, des solutions titrées et des milieux de culture font l'objet de procédures écrites. Les réactifs comportent une date limite de validité et/ou une date limite d'utilisation après ouverture du contenant. Les produits ou solutions de réactifs préparés en vue d'un usage prolongé portent la date de leur préparation, l'identification de celui qui les a préparés et la date limite d'utilisation. Pour les réactifs instables et les milieux de culture, la date de péremption et les conditions particulières de conservation sont indiquées sur l'étiquette. De plus, pour les solutions titrées, la dernière date de titrage et le titre en cours sont indiqués.

7.12.3. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

6.5 Les référentiels de contrôle à utiliser pour les préparations pharmaceutiques et les matières premières qui les constituent sont listés ci-après, par ordre de priorité.

6.6 Les référentiels officiels :

- la Pharmacopée Européenne (monographies générales, monographies spécifiques et prescriptions générales) ;
- la Pharmacopée Française et en particulier le Formulaire national.

Ces 2 référentiels sont obligatoires (Cf. articles L5121-6 et R. 5112-2 du CSP)

6.7 Les autres référentiels :

- les Pharmacopées et Formulaires nationaux des autres Etats membres de l'Union européenne ;
- les autres Pharmacopées et Formulaires (comme par exemple l'US Pharmacopeia).

6.8 En l'absence de référentiel disponible, d'autres méthodes de contrôle sont utilisées :

- les méthodes développées en interne par l'établissement qui réalise les préparations ;
- les méthodes des fabricants et/ou des fournisseurs ;
- les méthodes décrites dans la littérature.

6.9 Les méthodes analytiques issues des référentiels officiels sont déjà validées et nécessitent au minimum une phase de mise en œuvre technique au sein de l'établissement qui réalise les contrôles.

6.10 La validation des méthodes non officielles est à réaliser selon les référentiels tels qu'ICH10 Q2 (Validation des méthodes d'analyse).

7.13 Articles cités au chapitre 3.6.2.

7.13.1 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Fabrication

6.19. Une attention particulière doit être portée à la qualité des réactifs, des solutions titrées, de la verrerie graduée, des substances de référence et des milieux de culture. Leur préparation et leur contrôle doivent se faire selon des procédures écrites. Le niveau des contrôles doit être proportionné à leur utilisation et aux données de stabilité disponibles.

6.20. Les substances de référence doivent être appropriées à l'usage auquel elles sont destinées. La qualification et la certification de ces substances de référence doivent être clairement mentionnées et documentées. En cas d'existence de substances de référence officielles issues d'une source officiellement reconnue, celles-ci doivent être utilisées de préférence en tant que substances de référence primaires, sauf si cela se justifie pleinement (l'utilisation de substances secondaires est admise lorsque leur traçabilité par rapport aux substances primaires a été démontrée et documentée). Ces substances de référence officiellement répertoriées doivent être utilisées pour l'objet défini dans la monographie correspondante, sauf autorisation contraire de la part de l'autorité nationale compétente.

6.21. Les réactifs de laboratoire, les solutions titrées, les substances de référence et les milieux de culture doivent porter la date de leur préparation et la date de leur ouverture, ainsi que la signature de la personne qui s'est chargée de leur préparation. La date de péremption des réactifs et des milieux de culture doit être indiquée sur l'étiquette, de même que les conditions particulières de conservation. De plus, pour les solutions volumétriques, la dernière date de titrage et le titre en cours doivent être indiqués.

6.22. Si nécessaire, la date de réception de toute substance utilisée pour les analyses (par exemple : les réactifs, les solutions titrées et les substances de référence) doit être indiquée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation doivent être respectées. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer une identification et/ou d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi.

7.13.2 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation

2.3.3. Analyses

Les méthodes d'analyse sont validées (cf. chapitre 2.3.1. du présent guide). Les résultats, datés et signés, des analyses sont conservés dans le dossier de lot de la préparation (cf. annexe A § A.9.1.) et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul est soigneusement vérifié.

Les enregistrements des analyses comprennent au moins les données suivantes :

- le nom du produit, le cas échéant, son dosage ;
- le numéro de lot et le nom du fournisseur ;
- les références aux spécifications correspondantes et aux procédures écrites de contrôle;
- les références des réactifs utilisés ;
- les résultats datés et signés des analyses, y compris les observations et les calculs, ainsi que les références à tout certificat d'analyse externe ;
- les dates des contrôles ;
- l'identification des opérateurs ;
- une décision d'acceptation ou de refus datée et signée.

La préparation, l'étiquetage, la conservation et la périodicité de recontrôle des réactifs, des substances et matériaux de référence, des solutions titrées et des milieux de culture font l'objet de procédures écrites. Les réactifs comportent une date limite de validité et/ou une date limite d'utilisation après ouverture du contenant. Les produits ou solutions de réactifs préparés en vue d'un usage prolongé portent la date de leur préparation, l'identification de celui qui les a préparés et la date limite d'utilisation. Pour les réactifs instables et les milieux de culture, la date de péremption et les conditions particulières de conservation sont

indiquées sur l'étiquette. De plus, pour les solutions titrées, la dernière date de titrage et le titre en cours sont indiqués.

7.13.3 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publique en

6.23 Les contrôles analytiques nécessitent l'utilisation d'étalons de référence : substances, spectres et matériaux de référence.

6.24 Les méthodes de contrôle officielles indiquent le (ou les) étalon(s) de référence requis. Ces étalons primaires sont qualifiés et certifiés. Dès lors qu'ils sont disponibles, ils sont préférentiellement utilisés. Des étalons secondaires peuvent être utilisés à condition qu'ils soient adaptés et qualifiés par rapport à un étalon primaire certifié officiel.

6.25 Chaque étalon de référence possède un dossier comportant le certificat d'origine de l'étalon ou les compte-rendus d'analyse de qualification dans le cas d'un étalon secondaire.

6.26 Une procédure décrit le mode de préparation des réactifs et des solutions titrées, leurs étiquetages, leurs conditions de conservation, leur date limite de validité. Le cas échéant, la périodicité du re-contrôle et le protocole de qualification sont décrits.

6.27 Chaque solution titrée et chaque réactif préparés au laboratoire possède une fiche individuelle comportant l'identité de l'opérateur ayant exécuté cette opération, la date de réalisation, les quantités et/ou volumes exacts mis en œuvre, la date limite de validité. Les réactifs et solutions titrées comportent eux-mêmes un étiquetage.

7.14 Articles cités au chapitre 3.7.1

7.14.1. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Fabrication

6.37. Avant de transférer une méthode de contrôle, le site à l'origine du transfert doit vérifier que la ou les méthode(s) de contrôle sont conformes à celles décrites dans l'autorisation de mise sur le marché ou le dossier technique correspondant. La validation initiale de la ou des méthodes de contrôle doit être passée en revue afin de s'assurer de sa conformité aux exigences ICH en vigueur. Une analyse des écarts doit être réalisée et documentée afin d'identifier toute validation supplémentaire éventuellement requise avant le lancement du processus de transfert technique.

6.38. Le transfert des méthodes d'analyse d'un laboratoire (le laboratoire à l'origine du transfert) à un autre laboratoire (le laboratoire destinataire) doit être décrit dans un protocole détaillé.

6.39. Le protocole de transfert doit inclure notamment les paramètres suivants : i. identification de l'analyse à effectuer et la ou les méthode(s) de contrôle à transférer ; ii. identification des besoins de formation supplémentaires ; iii. identification des substances de référence et des échantillons à contrôler ; iv. identification de toute condition particulière de transport et de stockage des éléments de contrôle ; v. les critères d'acceptation, qui doivent être basés sur l'étude de validation actuelle de la méthodologie et conformément aux exigences ICH/VICH.

6.40. Les déviations au protocole doivent être investiguées avant la clôture du processus de transfert technique. Le rapport de transfert technique doit documenter le résultat du processus de manière comparative et identifier les zones nécessitant une nouvelle validation de la méthode de contrôle, le cas échéant.

6.41. Si nécessaire, les exigences européennes spécifiques doivent être prises en compte lors du transfert de méthodes d'analyse particulières (par exemple la spectrométrie proche infrarouge).

7.14.2. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation

Non applicable

7.14.3. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

Non applicable

7.15 Articles cités au chapitre 3.7.2

7.15.1 Articles tirés de Bonnes Pratiques de Fabrication

CHAPITRE 7 : ACTIVITES EXTERNALISEES

PRINCIPE Toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Le système de gestion de la qualité du donneur d'ordre doit préciser clairement la manière dont la personne qualifiée certifiant chaque lot de produit pour sa libération, exerce sa pleine responsabilité. Note: Ce chapitre traite de la responsabilité des fabricants vis-à-vis des autorités compétentes des Etats membres concernant les autorisations de mise sur le marché et de fabrication octroyées. Il ne modifie en rien les responsabilités respectives des donneurs d'ordre et sous-traitant vis-à-vis des consommateurs ; ces responsabilités sont régies par d'autres dispositions des réglementations communautaire et nationale.

GENERALITES

7.1 Un contrat écrit doit couvrir les activités externalisées, les produits ou opérations auxquels elles sont liées, et les dispositions techniques prises à leur sujet.

7.2 Toutes les dispositions prises en matière d'activités externalisées, incluant toute proposition de modifications techniques ou autres dispositions, doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, s'il y a lieu.

7.3 Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et le fabricant sont différents, des mesures appropriées doivent être en place, en tenant compte des principes décrits dans ce chapitre.

LE DONNEUR D'ORDRE

7.4 Le système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée. Le donneur d'ordre a la responsabilité finale de s'assurer que

des processus sont en place pour assurer la maîtrise des activités externalisées. Ces processus doivent intégrer les principes de gestion du risque qualité et comprennent notamment :

7.5 Avant d'externaliser des activités, le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées. Le donneur d'ordre a la responsabilité de s'assurer, par le biais du contrat, que les principes et annexes des BPF décrites dans ce guide sont respectés.

7.6 Le donneur d'ordre doit fournir au sous-traitant toute les informations et connaissances nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat, conformément aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes associés au produit ou au travail demandé qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, matériels, personnel ou d'autres composants ou produits.

7.7 Le donneur d'ordre doit surveiller et évaluer la performance du sous-traitant ainsi que l'identification et la mise en œuvre de toute amélioration nécessaire.

7.8 Le donneur d'ordre a la responsabilité de la revue et de l'évaluation des enregistrements et résultats liés aux activités externalisées. Il doit aussi s'assurer, soit par lui-même, soit sur la base de la confirmation donnée par la personne qualifiée du sous-traitant, que tous les produits et composants qui lui sont livrés par le sous-traitant ont été traités conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché.

LE SOUS-TRAITANT

7.9 Le sous-traitant doit être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre ; il doit par exemple disposer des locaux, des équipements, des connaissances et de l'expérience appropriés ainsi que d'un personnel compétent.

7.10 Le sous-traitant doit garantir que tous les produits, composants et connaissances qui lui ont été confiés conviennent à leur destination.

7.11 Le sous-traitant ne doit pas sous-traiter à un tiers tout ou partie du travail qui lui a été confié par contrat, sans l'évaluation et l'autorisation préalables de ces dispositions par le donneur d'ordre. Les dispositions prises entre le sous-traitant et tout tiers doivent garantir que les informations et connaissances, y compris celles provenant des évaluations de l'aptitude du tiers sont disponibles de la même manière qu'entre les donneurs d'ordre et sous-traitant initiaux.

7.12 Le sous-traitant ne doit pas procéder à des modifications non autorisées, en dehors des termes du contrat, susceptibles d'affecter défavorablement la qualité des activités externalisées pour le donneur d'ordre.

7.13 Le sous-traitant doit comprendre que les activités externalisées, y compris la sous-traitance d'analyses, peuvent être amenées à être inspectées par les autorités compétentes.

LE CONTRAT

7.14 Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant précisant leurs responsabilités respectives et les processus de communication concernant les activités externalisées. Les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de bonnes pratiques de fabrication. Toutes les dispositions concernant les activités externalisées doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, et agréées par les deux parties.

7.15 Le contrat doit préciser clairement qui réalise chaque étape de l'activité externalisée, p. ex., gestion des connaissances, transfert de technologie, chaîne d'approvisionnement, sous-traitance, qualité et achat des composants, analyse et libération des composants, production et contrôle de la qualité (y compris les contrôles en cours de fabrication, l'échantillonnage et l'analyse).

7.16 Tous les enregistrements liés aux activités externalisées, par exemple ceux relatifs à la fabrication, l'analyse et la distribution ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à la disposition de ce dernier. Tout enregistrement concernant l'évaluation de la qualité d'un produit, en cas de réclamation ou d'un défaut suspecté, ou dans l'investigation dans le cas d'une suspicion de produit falsifié, doit être accessible et décrit dans les procédures correspondantes du donneur d'ordre.

7.17 Le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer les activités externalisées effectuées par le sous-traitant ou ses sous-traitants mutuellement agréés.

5.1. Dispositions générales

La sous-traitance des préparations, du contrôle et des transports s'effectue dans le cadre contractuel dans le respect des textes en vigueur (cf. Articles L. 5121-1, L.5126-2 et R.5126-10 du CSP) et des présentes bonnes pratiques. Dans le cadre de cette sous-traitance, afin d'éviter tout risque d'erreur, les commandes sont à effectuer par des moyens écrits (courrier, télécopie, message électronique...) dans lesquels le donneur d'ordre et le destinataire sont identifiés. En cas de sous-traitance, un contrat de sous-traitance, signé par chacun des représentants des parties concernées, précise pour les préparations ou les contrôles réalisés, ou les modalités de transport mises en place, les rôles de l'établissement prestataire et celui de l'établissement ou de la structure bénéficiaire. Ce contrat comporte une annexe technique précisant notamment :

- pour les préparations réalisées : les formes pharmaceutiques réalisées par le sous-traitant, les délais de réalisation incluant éventuellement la libération des lots, l'identification de l'établissement effectuant la libération des lots (cf. chapitre 1.5.4.), les conditions et délais de conservation ;
- pour les contrôles réalisés : les délais de réalisation, l'émission d'un certificat d'analyse daté et signé du responsable à l'en-tête de l'établissement réalisant les contrôles ;
- pour les modalités de transport : délai maximal d'acheminement, conditions particulières et délais de conservation, nom et adresse du prestataire réalisant le transport.

Les procédures et instructions relatives à toutes les étapes de préparation, de contrôles et de transport sont rédigées, connues et approuvées par les co-contractants.

Le co-contractant ou son représentant bénéficiaire a accès à l'ensemble du système documentaire de l'établissement prestataire. Le pharmacien veille à ce que son prestataire dispose d'un système d'assurance de la qualité permettant de lui garantir que les présentes bonnes pratiques sont respectées. Le prestataire fournit au pharmacien bénéficiaire la garantie qu'il a mis en place un tel système d'assurance de la qualité.

5.3. Sous-traitance des contrôles

Le recours à la sous-traitance des contrôles est notamment justifié par l'insuffisance en certains équipements nécessaires à la réalisation de contrôles peu fréquents et/ou requérant une compétence particulière. En cas de sous-traitance en totalité des contrôles des matières premières et des préparations terminées, le pharmacien donneur d'ordre fournit au pharmacien prestataire la totalité des éléments en sa possession concernant la formule et les conditions de préparation. En cas de sous-traitance partielle des contrôles des matières premières, le pharmacien donneur d'ordre fournit au pharmacien prestataire un échantillon de chaque contenant de matière première accompagné du certificat d'analyse correspondant du fournisseur, ainsi que les résultats des contrôles numériques et qualitatifs qu'il a lui-même réalisés, avec leurs spécifications, les méthodes d'analyses utilisées et une conclusion. En cas de sous-traitance partielle des contrôles des préparations terminées, le pharmacien donneur d'ordre fournit au pharmacien prestataire un échantillon représentatif de la préparation. Le prestataire émet un certificat d'analyse comportant les résultats des contrôles numériques et qualitatifs réalisés avec leurs spécifications, ainsi que les méthodes d'analyses utilisées ; une conclusion sur la conformité ou la non-conformité, au regard des analyses réalisées est à mentionner sur le certificat d'analyse correspondant au lot contrôlé, daté et signé par le responsable. Bien que certains contrôles puissent être sous-traités, le pharmacien demeure responsable in fine de la qualité de la matière première qu'il met en œuvre lors de la réalisation de la préparation et ce, au vu notamment des résultats des contrôles fournis par le sous-traitant. Cette responsabilité repose notamment :

- sur l'agrément des fournisseurs, l'examen des bulletins d'analyse et les conclusions sur la conformité des résultats au regard des spécifications ;
- dans le cas de sous-traitance d'une partie des contrôles, sur le respect des dispositions prévues dans le contrat de sous-traitance et dans le chapitre relatif à la sous-traitance des analyses du présent document et sur la base des textes réglementaires.

7.15.2 Articles tirés de Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

7.1 Toute sous-traitance s'effectue dans un cadre contractuel, dans le respect des textes en vigueur (cf. articles L. 5121-1, L. 5125-1, L. 5125-1-1, L. 5125-1-2, L. 5126-5, R. 5125-33-1, R. 5125-33-2, R. 5125-33-3, R. 5126-9, 8°, R. 5126-10 et R. 5126-10-1 du CSP.) et des présentes bonnes pratiques.

7.2 Une sous-traitance est envisageable pour les activités suivantes :

- la totalité des opérations de préparation (incluant le conditionnement primaire et l'étiquetage)
- le contrôle : MPUP et/ou préparations terminées
- le transport de la préparation

7.8 Le donneur d'ordre est tenu de s'assurer que le sous-traitant a la compétence de mener à bien les activités sous-traitées et qu'il est titulaire d'une autorisation correspondant aux opérations à effectuer, si celle-ci est requise.

7.9 Le donneur d'ordre s'assure que toutes les tâches effectuées en sous-traitance l'ont été conformément aux textes en vigueur et aux exigences des présentes bonnes pratiques, et que les préparations fabriquées qui lui sont livrées par le sous-traitant répondent bien à leurs spécifications.

7.11 Le donneur d'ordre s'assure que son prestataire dispose d'un système d'assurance de la qualité permettant de lui garantir que les présentes bonnes pratiques sont respectées.

7.24 Le contrat précise clairement les responsabilités et les processus concernant par exemple:

- la préparation ainsi que le conditionnement (incluant l'étiquetage) ;

- le contrôle de la qualité des MPUP, des produits intermédiaires, des préparations terminées et des matériels de conditionnement ;
- la libération pharmaceutique du lot ;
- les conditions de conservation de la préparation ;
- le transport ;
- les conditions de rappel de lots et de la gestion des non-conformités ;
- la durée du contrat.

7.25 Le contrat accorde au donneur d'ordre le droit d'auditer, le cas échéant, le ou les sous-traitants et de consulter, s'il en fait la demande, les documents pertinents pour la qualité.

7.31 Les responsabilités sont clairement définies notamment pour les matières premières à usage pharmaceutique et pour les préparations terminées pour :

- les contrôles physico-chimiques ;
- les contrôles pharmacotechniques ;
- les contrôles microbiologiques ;
- les contrôles radiopharmaceutiques.

7.32 En cas de sous-traitance en totalité des contrôles des matières premières et des préparations terminées, le pharmacien donneur d'ordre fournit au pharmacien prestataire la totalité des éléments en sa possession concernant la formule et les conditions de préparation.

7.33 Le prestataire émet un certificat d'analyse comportant les résultats des contrôles quantitatifs et qualitatifs réalisés avec leurs spécifications, ainsi que les méthodes d'analyses et référentiels utilisés. Une conclusion sur la conformité ou la non-conformité, au regard des

analyses réalisées, est à mentionner sur le certificat d'analyses correspondant au lot contrôlé, daté et signé par le responsable.

7.34 Bien que certains contrôles puissent être sous-traités, le pharmacien prestataire des opérations de préparation demeure responsable in fine de la qualité de la MPUP qu'il met en œuvre lors de la réalisation de la préparation et ce, au vu des résultats des contrôles fournis par le sous-traitant.

7.16. Articles cités au chapitre 3.8.1

7.16.1. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Fabrication

4. Les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être classés conformément à la norme EN/ISO 14644-1. Leur classification doit être clairement distincte de la surveillance de l'environnement « en activité ». La concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air est donnée dans le tableau ci-dessous.

	<i>Au repos</i>		<i>En activité</i>	
<i>Classe</i>	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>
<i>A</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>
<i>B</i>	<i>3520</i>	<i>29</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>
<i>C</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>
<i>D</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>	<i>Non défini</i>	<i>Non défini</i>

5. Lors des essais de classification des zones d'atmosphère contrôlée de classe A, un volume minimal d'échantillon de 1m³ doit être prélevé à chaque point d'échantillonnage. Pour les zones de classe A, la classification particulière correspond à une classification ISO 4.8 basée sur la limite fixée pour les particules $\geq 5.0 \mu\text{m}$. Pour les zones de classe B (au repos), la classification particulière correspond à une classification ISO 5 pour les deux tailles de particules considérées. Pour les zones de classe C (au repos et en activité), la classification particulière correspond respectivement à une classe ISO 7 et 8. Pour les zones de classe D (au repos), la classification particulière correspond à une classe ISO 8. Pour les essais de classification, la méthodologie EN/ISO 14644-1 définit le nombre minimal de points d'échantillonnage et le volume des échantillons en se basant sur la concentration maximale admissible pour la plus grande taille de particules considérée ainsi que la méthode d'interprétation des résultats obtenus

6. Compte-tenu du taux élevé de particules supérieures ou égales à 5.0 µm susceptibles de sédimenter dans les tubes de prélèvements longs, des compteurs de particules portables équipés de tubes courts doivent être utilisés pour la classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée. Des sondes isocinétiques doivent être utilisées sous les flux d'air unidirectionnels.

7. La classification "en activité" peut être démontrée pendant les opérations de routine, des opérations simulées ou pendant la validation du procédé de fabrication à l'aide d'un milieu de culture puisqu'il est demandé à cette occasion de reproduire les situations les plus défavorables. La norme ISO 14644-2 fournit des informations sur les essais à réaliser pour démontrer le maintien de la conformité aux classes de propreté définies.

8. Les zones et les dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être surveillés « en activité » de façon systématique et les emplacements de prélèvements doivent être définis sur la base d'une analyse de risque documentée et des résultats obtenus pendant les essais de classification des locaux et /ou des dispositifs d'atmosphère contrôlée.

9. Pour les zones de classe A, la surveillance particulière doit être conduite pendant toute la durée des étapes critiques y compris pendant le montage des équipements sauf dans les cas justifiés où des contaminants générés par le procédé sont susceptibles de détériorer le compteur de particules ou de présenter un risque, dû par exemple à des organismes vivants ou des risques radioactifs. Dans ces cas, la surveillance des opérations de montage des équipements ne peut être entreprise que préalablement à l'exposition au danger. Une surveillance doit également être réalisée pendant des simulations de procédés de fabrication. Les zones de classe A doivent être surveillées selon une fréquence et avec des volumes de prélèvements tels que toutes les interventions, évènements transitoires et toute défaillance du système puissent être détectés et les alarmes activées si les seuils d'alerte sont dépassés. Il est admis qu'il est difficile de démontrer de faibles niveaux de particules ≥ 5.0 µm au point de remplissage du fait de la génération de particules ou de gouttelettes à partir du produit lui-même.

10. Il est recommandé d'appliquer des principes similaires de surveillance pour les zones de classe B, toutefois la fréquence de l'échantillonnage peut être diminuée. Le niveau de surveillance particulière doit être déterminé en fonction de la conception de la zone, notamment des dispositions mises en place pour séparer la zone de classe A de la zone de classe B. Les zones de classe B doivent être surveillées avec une fréquence et un volume de prélèvement adéquats de telle façon que toute modification du niveau de contamination et toute défaillance du système soient détectées et que les alarmes soient activées si les seuils d'alerte sont dépassés.

11. Les systèmes de surveillance des particules en suspension peuvent être des compteurs de particules indépendants, un réseau de points d'échantillonnage en accès séquentiel raccordé à un compteur unique ou une combinaison des deux. Le système retenu doit être adapté à la taille de particule recherchée. Lorsque les compteurs de particules sont éloignés des têtes d'échantillonnage, les longueurs des tubulures et les diamètres de chacune des tubulures des systèmes d'échantillonnage doivent être pris en compte quant aux risques de perte de particules dans la tubulure. Le choix du système de surveillance doit prendre en compte tous les risques présentés par les matières utilisées en production, par exemple celles qui entrent dans les productions d'organismes vivants ou de produits radiopharmaceutiques.

12. Les volumes d'échantillons prélevés par des systèmes automatisés pour la surveillance des zones, sont fonction de leur vitesse d'échantillonnage. Il n'est pas nécessaire que le volume d'échantillonnage soit le même que celui utilisé pour la classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée.

13. Dans les zones de classe A et B, la surveillance de la concentration en particules $\geq 5.0 \mu\text{m}$ revêt une importance particulière car elle constitue un indicateur précoce des défaillances. La détection ponctuelle de particules $\geq 5.0 \mu\text{m}$ peut être attribuée à des faux comptages liés au bruit de fond électronique, aux interférences lumineuses et autres artéfacts. Toutefois, la

détection répétée ou régulière de faibles quantités de particules est le signe d'une éventuelle contamination et nécessitent une enquête. De tels évènements peuvent indiquer précocement une défaillance du système de traitement d'air, de l'équipement de répartition ou peuvent également révéler des pratiques non satisfaisantes lors des montages de l'équipement ou lors des opérations de routine.

14. Les limites particulières indiquées dans le tableau « au repos » doivent être atteintes après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (valeur guide) en l'absence du personnel et après la fin des opérations de production.

15. La surveillance des classes C et D en activité doit être réalisée conformément aux principes de gestion des risques qualité. Les exigences et les seuils d'alerte et d'action sont fonction de la nature des opérations réalisées, mais les temps d'épuration recommandés doivent être respectés.

16. D'autres paramètres comme la température et l'humidité relative dépendent du produit et de la nature des opérations réalisées. Ces paramètres ne doivent pas interférer avec les standards définis de propreté.

18. Les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées par des méthodes telles que l'utilisation des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des prélèvements de surfaces (écouvillons et géloses de contact, par exemple). Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones. Les résultats de la surveillance doivent être pris en compte lors de la revue des dossiers de lots en vue de la libération des produits finis. Les surfaces et le personnel doivent être contrôlés après chaque opération critique. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production, par exemple après des opérations de validation, de nettoyage ou de désinfection

19. Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant la production.

Limites recommandées de contamination microbiologique (a)				
Classe	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diam.: 90 mm), ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diam. : 55 mm), ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notes :

(a) Il s'agit de valeurs moyennes.

(b) Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées pendant moins de quatre heures.

20. Des seuils d'alerte et d'action appropriés doivent être définis pour les résultats de la surveillance particulaire et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures opérationnelles doivent imposer des mesures correctives.

7.16.2. Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation

6.4.1. Définition des zones d'atmosphère contrôlée

Les zones d'atmosphère contrôlée sont constituées de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologique et particulaire sont maîtrisées. Les préparations stériles sont réalisées dans des zones d'atmosphère contrôlée qui sont classées selon leur niveau de contamination. Chaque opération de préparation requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement de façon à réduire le risque de contamination particulaire ou microbienne des matières premières et des préparations terminées. Afin de satisfaire aux conditions

requis « en activité », ces zones sont conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air au « repos ». On entend par « au repos », la situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste. On entend par « en activité », la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes. Aux fins de préparation de médicaments stériles, 4 classes de zones d'atmosphère contrôlée sont distinguées : Le tableau 1 donne les caractéristiques particulières de ces différentes zones « au repos » et « en activité ».

Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée.

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Les indications données concernant le nombre maximal de particules au repos correspondent approximativement aux classifications de l'ISO : classes A : ISO 4.8, B : ISO 5, Classe C : ISO 7 (au repos) et ISO 8 (en activité), classe D : ISO 8. Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « au repos » sont à respecter en l'absence de personnel, à l'arrêt de la fabrication après un temps d'épuration dépendant des caractéristiques de l'installation. Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « en activité », pour la classe A, sont maintenues dans l'environnement immédiat de la préparation et/ou de son récipient lorsque ceux-ci sont en contact direct avec l'environnement (système ouvert).

En activité, il peut être admis qu'il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité au niveau requis de contamination particulaire, lors de manipulation de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) générant des particules ou des gouttelettes. Les opérations aseptiques sont fréquemment surveillées par des méthodes

utilisant des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des contrôles de surface (prélevés au moyen de géloses contact et/ou d'écouvillons). Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones. Les surfaces sont contrôlées selon une périodicité définie. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en-dehors des phases de préparation, par exemple après les opérations de validation, de maintenance, de nettoyage ou de désinfection. Les recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité.

CLASSE	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

a) il s'agit de valeurs moyennes

b) certaines boîtes de pétri peuvent être exposées pendant moins de 4 heures

Au repos, les zones sont soumises à une surveillance régulière afin de contrôler la qualité particulière correspondant aux différentes classes. Les zones sont soumises à une surveillance microbiologique « en activité » afin de détecter un niveau inhabituel de contamination. Des seuils d'alerte et d'action appropriés sont définis pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures imposent des mesures correctives. Les résultats de la surveillance sont pris en compte lors de la libération des préparations terminées.

6.4.5. Nettoyage-Désinfection-Stérilisation

Le nettoyage, la désinfection et/ou la stérilisation des zones d'atmosphère contrôlée sont essentiels. Les zones sont nettoyées de façon approfondie, conformément à une procédure validée. L'aérosolisation de solutions désinfectantes permet de diminuer la contamination microbienne dans les zones d'atmosphère contrôlée. Le choix de ces solutions est validé. L'utilisation d'un agent stérilisant par vaporisation dans l'isolateur et ses annexes est obligatoire. Une surveillance microbiologique régulière des zones à atmosphère contrôlée est nécessaire en vue de détecter tout développement microbien. La validation de la stérilisation est à effectuer avec l'utilisation d'une charge représentative de l'activité et à l'aide d'indicateurs biologiques.

7.16.3 Articles tirés des Bonnes Pratiques de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

PRINCIPES

La préparation des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. Outre les moyens adaptés en locaux, en installations et en matériels, la qualité dépend de la mise en place d'un système de gestion de la qualité comprenant notamment des procédures et instructions tant sur les méthodes de préparation que sur la qualification et la maintenance des appareils et des installations. La formation initiale des personnels impliqués et des évaluations régulières sont organisées. La garantie de la stérilité et des autres aspects qualitatifs des médicaments ne dépend pas uniquement de contrôles réalisés en fin de production ou sur les préparations terminées. Elle dépend également de la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, de la validation et la maîtrise des procédés de préparation et des contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement, ainsi que de la qualification du personnel. Note : Le présent guide ne contient pas les méthodes détaillées permettant de déterminer la propreté microbiologique et particulaire de l'air, des surfaces, etc. Pour cela, il faut se référer à d'autres documents tels que les recueils de normes NF, EN, ISO.

36. Les zones d'atmosphère contrôlée destinées à la préparation des médicaments stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement. Chaque opération de

préparation requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement « en activité » de façon à réduire au minimum le risque de contamination particulaire ou microbienne des produits ou des substances manipulés.

37. Pour la préparation de médicaments stériles, on distingue quatre classes de zone d'atmosphère contrôlée : la classe A, B, C et D.

38. Les zones d'atmosphère contrôlée sont classées selon le tableau 1 qui indique le nombre maximal autorisé de particules de taille égale ou supérieure à 0,5 µm et 5 µm par m³. Cette classification est distincte de la surveillance microbiologique de l'environnement. Ce tableau donne les caractéristiques particulières de ces différentes zones « au repos » et « en activité ».

Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée.

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Les indications données concernant le nombre maximal de particules. Note : Les classifications A, B, C et D utilisées au repos sont comparables, à la norme EN ISO14644-1 :

Classe	ISO
A	5
B	5
C	7
D	8

39. Afin de satisfaire aux conditions requises « en activité », ces zones sont conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air au « repos ». On entend par « au repos », la situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste. On entend par « en activité », la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs.

87. Une surveillance microbiologique régulière des zones à atmosphère contrôlée est nécessaire en vue de détecter tout développement microbien.

95. A l'issue de la qualification de l'ensemble des équipements, pièces et zones composant la ZAC, les fréquences des contrôles physiques et microbiologiques d'air et de surface sont définies en fonction de leur utilisation et des anomalies éventuellement rencontrées.

96. Une maintenance préventive régulière est réalisée selon des procédures et un plan préétabli. Les interventions n'affectent pas le fonctionnement des zones d'atmosphère contrôlée.

149. Il convient de porter une attention particulière aux résultats de la surveillance des zones à atmosphère contrôlée lors de la libération des préparations terminées.

150. Des seuils d'alerte et d'action appropriés sont définis dans une procédure pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures imposent des mesures correctives.

151. Ces seuils tiennent compte notamment de la nature du germe et de son potentiel de dissémination (par exemple, présence d'un champignon filamenteux).

152. Les opérations aseptiques sont systématiquement surveillées en activité par des contrôles microbiologiques adaptés afin de détecter un niveau inhabituel de contamination.

153. Un plan d'échantillonnage est défini et comprend l'analyse d'échantillons volumétriques d'air et des contrôles de surface. Il tient compte d'une analyse de risques, des normes ISO en vigueur et définit notamment les lieux, la fréquence et le nombre de prélèvements.

154. Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones.

155. Le procédé de stérilisation de contact ne modifie pas la qualité des milieux de culture utilisés.

156. Une surveillance microbiologique supplémentaire peut être également nécessaire en-dehors des phases de préparation, par exemple après les opérations de validation, de maintenance, de nettoyage ou de désinfection.

157. Les recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9. Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité.

CLASSE	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

a) il s'agit de valeurs moyennes

b) certaines boîtes de pétri peuvent être exposées pendant moins de 4 heures

158. Le tableau suivant propose des fréquences minimums de surveillance microbiologique.

Tableau 10. Fréquence et surveillance microbiologique

Prélèvements	Environnement de classe A	Environnement immédiat à la classe A (classe B, C ou D)
Air par gélose de sédimentation au niveau du plan de travail	Quotidien	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièremet et du procédé utilisé
Empreinte gant manipulateur au contact du produit	Quotidien en fin de session de travail	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièremet et du procédé utilisé
Programme de prélèvement par contact à l'intérieur des zones classées	Hebdomadaire	Mensuel
Programme de prélèvements d'air "actif" Pour toute les zones classées (aérobiocollecteur)	Mensuel	<ul style="list-style-type: none"> • Si classe B : mensuel • Si classe C : trimestriel • Si classe D : semestriel

Remarque : les fréquences et le nombre de prélèvements sont à adapter en fonction de l'analyse de tendances.

159. Le bon fonctionnement des sas ou d'autres dispositifs permettant les transferts de produits. est vérifié lors des qualifications et après toute intervention sur ce système.

160. La surveillance des différences de pression est assurée à chaque début de session de production et aussi souvent que nécessaire. Cette surveillance fait l'objet d'un relevé au minimum quotidien.

161. Des essais de laminarité, de vitesse, de débit et d'intégrité des filtres sont planifiés au minimum 1 fois par an et davantage si nécessaire.

162. Au repos, les zones sont soumises à une surveillance régulière afin de contrôler la qualité particulière correspondant aux différentes classes.

163. Le tableau suivant propose une liste non exhaustive d'éléments à surveiller.

Tableau 11. Surveillance « fonctionnelle »

Surveillance des locaux et des équipements « en routine »	
Cascade de pressions entre la zone de préparation et autre(s) zone(s).	Vérifier la conformité à chaque début de journée de et aussi souvent que nécessaire
Pour les isolateurs	
Pression de l'enceinte	Par lecture directe à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire
Intégrité des gants	Par un examen visuel à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire
Pour les postes à flux d'air laminaire	
Vitesse du flux	Par lecture directe à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire

7.17. Articles cités au chapitre 3.8.2

7.17.1. Articles tirés des Bonnes Pratique de Fabrication

74. La contamination microbienne des matières premières doit être minimale. Les spécifications doivent comporter des normes de propreté microbiologique lorsque les contrôles en ont démontré la nécessité.

80. La biocharge (contamination microbienne) doit être contrôlée avant la stérilisation. Une valeur limite doit être fixée pour la contamination microbienne immédiatement avant la stérilisation, limite qui est fonction de l'efficacité de la méthode utilisée. La détermination de la biocharge doit être réalisée sur chaque lot qu'il soit produit aseptiquement ou stérilisé dans son conditionnement final. Quand des paramètres de stérilisation excédant les valeurs stérilisatrices recommandées « surdestruction » sont définis pour les stérilisations finales, la biocharge peut être surveillée à une fréquence pré-établie et justifiée. Pour les produits autorisés en libération paramétrique, la détermination de la biocharge doit être réalisée sur chaque lot et est considérée comme un contrôle en cours de procédé. Le niveau de contamination en endotoxines doit être contrôlé si nécessaire. Toutes les solutions et notamment les préparations injectables de grands volumes, doivent être filtrées sur un filtre anti-microbien, si possible immédiatement avant la répartition.

113. L'intégrité des filtres stérilisés doit être contrôlée avant usage et confirmée immédiatement après usage par une méthode appropriée telle que les tests de point de bulle, de diffusion ou de maintien en pression. La durée de filtration d'un volume connu de solution et la différence de pression entre l'entrée et la sortie du filtre doivent être déterminées pendant la validation et toute divergence significative durant le processus habituel de fabrication notée et examinée. Les résultats de ces contrôles doivent faire partie du dossier de lot. L'intégrité des filtres événements et des filtres à gaz situés aux points critiques doit être confirmée après usage. L'intégrité des autres filtres doit être confirmée à intervalles de temps appropriés.

125. L'essai de stérilité appliqué au produit fini doit être considéré comme le dernier d'une série de mesures permettant de garantir la stérilité. L'essai doit être validé pour le(s) produit(s) concerné(s).

126. Si une libération paramétrique a été autorisée, il convient de prêter une attention particulière à la validation et au contrôle en continu de l'ensemble des étapes de fabrication.

127. Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité doivent être représentatifs de l'ensemble du lot, et doivent comporter en particulier des échantillons provenant de certaines parties du lot que l'on considère comme davantage à risques, par exemple :

a- pour les produits qui ont été répartis de façon aseptique, des échantillons doivent être prélevés parmi les récipients répartis au début et à la fin de l'opération, ainsi qu'après chaque intervention importante.

b- pour les produits qui ont été stérilisés par la chaleur dans leur récipient final, il faut envisager de prendre des échantillons provenant de la partie potentiellement la plus froide de la charge.

7.17.2. Articles tirés des Bonnes Pratique de Préparation

6.8. Contrôle de qualité

Quelle que soit la taille du lot, la garantie de la stérilité est assurée par le respect d'un ensemble de conditions et de paramètres couvrant en particulier la qualification des installations et des équipements, la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, la validation et la maîtrise des procédés de préparation et de stérilisation, les contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement et la formation initiale et continue du personnel. L'essai de stérilité appliqué à la préparation terminée est considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité. Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité sont représentatifs du lot dans les conditions prévues par la pharmacopée dans le cas de production en série. Pour les préparations magistrales dont la taille des lots ne permet pas de suivre les prescriptions de la Pharmacopée Européenne, le pharmacien en charge de la libération évalue le risque associé à la stérilité en prenant en compte, notamment, les différents paramètres critiques lui permettant d'avoir une garantie

suffisante en vue de la libération de la préparation. Les préparations injectables préparées à partir de matières premières non apyrogènes, à l'exclusion des spécialités pharmaceutiques stériles, font l'objet d'un essai des endotoxines bactériennes selon les exigences de la pharmacopée.

7.17.3. Articles tirés des Bonnes Pratique de Préparation soumises à consultation publique en juillet 2019

142. Quelle que soit la taille du lot, la garantie de la stérilité est assurée par le respect d'un ensemble de conditions et de paramètres couvrant en particulier la validation et la maîtrise des procédés de préparation et de stérilisation, la qualification des installations et des équipements, la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, les contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement et la formation initiale et continue du personnel.

143. L'essai de stérilité (chapitre 2.6.1 de la Pharmacopée européenne) ou une méthode équivalente validée et appliquée à la préparation terminée est considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité. Une libération paramétrique peut être réalisée.

144. Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité sont représentatifs du lot dans les conditions prévues par la pharmacopée dans le cas de production en série. Pour les préparations magistrales dont la taille des lots ne permet pas de suivre les prescriptions de la Pharmacopée Européenne, le pharmacien en charge de la libération évalue le risque associé à la stérilité en prenant en compte, notamment, les différents paramètres critiques lui permettant d'avoir une garantie suffisante en vue de la libération de la préparation.

145. Dans le cas où la réalisation des préparations fait intervenir un procédé identique, un plan spécifique d'échantillonnage microbiologique peut être réalisé. Ce plan spécifique devra

être représentatif du moment de production étudié et devra prendre en compte tout changement intervenu dans le procédé (par exemple lors d'un changement de personnel).
Note : Il est donc possible de réaliser un échantillonnage par petites quantités de chaque préparation terminée, ou de faire des contenants supplémentaires toutes les n unités produites.

146. Les préparations injectables préparées à partir de matières premières dont l'apyrogénicité n'est pas garantie, font l'objet d'un essai des endotoxines bactériennes selon les exigences de la pharmacopée.

147. Quelle que soit la taille du lot, pour les préparations faisant intervenir plus de 2 substances actives, il convient de mettre en place une organisation permettant de maîtriser les risques d'erreur liés au nombre de substances actives (inversion / omission / addition) intervenant dans la préparation

Résumé

Le contrôle de la qualité a une place centrale dans le système qualité des industries pharmaceutiques et des pharmacies à usage intérieur. Pourtant, on peut observer une différence dans la mise en œuvre de cette activité au sein de ces deux structures . L'objectif de ce travail a été de déterminer si ces différences ont pour source les textes réglementaires en vigueur, en particulier les Bonnes Pratiques de Fabrication et les Bonnes Pratiques de Préparation. Chaque article ayant pour objet, de manière directe ou indirecte, un aspect du contrôle qualité, a été lu, analysé et comparé les uns aux autres. Ils ont également été mis en perspective avec la version des Bonnes Pratiques de Fabrication soumises à consultation publique par l'ANSM en juillet 2019.

Les points forts et les axes d'amélioration de ces trois textes constatés ont permis d'expliquer une partie de ces différences. Des propositions d'améliorations à destination des pharmacies à usage intérieur ont été faites, notamment en termes de suivi de tendance et de gestion de la production. Afin de contrôler leur faisabilité, ces dernières devront être testées par des acteurs ayant une expertise de la pharmacie hospitalière.

Enfin, ce travail pose la question de la performance des inspections auxquelles sont soumises les pharmacies à usage intérieur et de l'interprétabilité des Bonnes Pratiques de Fabrication conduisant y compris par les inspecteurs de l'ANSM.

Mots clés

- Préparation pharmaceutique
- Bonnes Pratiques de Fabrication
- Bonnes Pratiques de Préparation
- Contrôle qualité
- Industrie pharmaceutique
- Pharmacie a usage intérieur